

**Contained in this issue:**

Statement on influenza vaccination for the 2008-2009 season ..... 1

**Contenu du présent numéro :**

Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2008-2009..... 1

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee on  
Immunization (NACI)****STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION  
FOR THE 2008-2009 SEASON****Preamble**

*The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization and certain prophylaxis agents. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine or antivirals should also be aware of the contents of the relevant product leaflet(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s)/leaflet(s) of the Canadian manufacturer(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s)/antiviral(s) and provided evidence as to safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.*

**Introduction**

The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 2008-2009 season. This statement contains new information on human and avian influenza epidemiology. Recent issues related to amantadine and oseltamivir resistance are outlined. Updated information on influenza and pregnancy, and the pediatric immunization schedule is provided.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)****DÉCLARATION SUR LA VACCINATION  
ANTIGRIPPALE POUR LA SAISON 2008-2009****Préambule**

*Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation et certains agents prophylactique dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu du ou des dépliants pertinents sur le produit. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit ou des dépliants établis par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins/antiviraux et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.*

**Introduction**

L' composition antigénique du vaccin antigrippal a été revue pour la saison 2008-2009. La présente déclaration contient de nouveaux renseignements concernant l'épidémiologie de la grippe humaine et de la grippe aviaire. Les problèmes récents liés à la résistance à l'amantadine et à l'oseltamivir sont soulignés. Des renseignements à jour sur la grippe et la grossesse, ainsi que sur le calendrier vaccinal des enfants, sont fournis.

In Canada, two available measures can reduce the impact of influenza: immunoprophylaxis with trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) and chemoprophylaxis or therapy with influenza-specific antiviral drugs. Immunization is the cornerstone of influenza prevention. Programs should focus on those persons at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications and those who provide essential community services.

Influenza A viruses are classified into subtypes on the basis of two surface proteins: hemagglutinin (H) and neuraminidase (N). Three subtypes of hemagglutinin (H1, H2 and H3) and two subtypes of neuraminidase (N1 and N2) are recognized among influenza A viruses that have caused widespread human disease; currently the H3N2 and H1N1 influenza A subtypes contribute to influenza illness to varying degrees each year. Immunity to the H and N antigens reduces the likelihood of infection and lessens the severity of disease if infection occurs.

Influenza B viruses have evolved into two antigenically distinct lineages since the mid-1980s, represented by B/Yamagata/16/88-like and B/Victoria/2/87-like viruses. Viruses of the B/Yamagata lineage accounted for the majority of isolates in most countries from 1990 to 2001. In contrast, viruses belonging to the B/Victoria lineage had not been identified outside of Asia between 1991 and 2001. In March 2001, B/Victoria lineage viruses re-emerged for the first time in a decade in North America<sup>(1)</sup>. Since then, viruses within the B/Yamagata or B/Victoria lineages have variously contributed to influenza illness each year.

TIV is reformulated annually to include standardized amounts of the H protein from representative seed strains of the two influenza A subtypes (H3N2 and H1N1) and one of the two influenza B lineages (Yamagata or Victoria). H-based serum antibody produced to one influenza A subtype is anticipated to provide little or no protection against strains belonging to the other subtype. Similarly, H-based serum antibody to one B lineage is expected to provide little protection against B viruses belonging to the other lineage. Over time, antigenic variation (antigenic drift) of strains within an influenza A subtype or B lineage occurs. Despite this antigenic drift, some cross-protection among strains belonging to the same A/subtype or B/lineage is expected. To provide optimal protection, representative strains included as the three vaccine components must be updated each year and vaccine re-administered annually.

Il existe au Canada deux mesures qui permettent de réduire les effets de la grippe : l'immunoprophylaxie au moyen du vaccin trivalent inactivé (VTI) et la chimioprophylaxie, ou traitement par des médicaments antiviraux conçus expressément contre la grippe. L'immunisation est la pierre angulaire de la prévention de la grippe. Les programmes devraient cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui fournissent des services communautaires essentiels.

Les virus de l'influenza A sont classés en sous-types d'après deux protéines de surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1 et N2) sont reconnus parmi les virus grippaux A à l'origine d'épidémies chez l'homme; actuellement, les sous-types H3N2 et H1N1 du virus de l'influenza A causent la grippe à des degrés variés chaque année. L'immunité à l'égard des antigènes H et N réduit le risque d'infection et la gravité de la maladie en cas d'infection.

Les virus grippaux de type B ont évolué en deux lignées antigéniques distinctes depuis le milieu des années 1980, représentées par les virus apparentés à B/Yamagata/16/88 et ceux apparentés à B/Victoria/2/87. Les virus de la lignée B/Yamagata constituaient la majorité des isolats dans la plupart des pays de 1990 à 2001. En revanche, les virus de la lignée B/Victoria n'ont pas été identifiés à l'extérieur de l'Asie entre 1991 et 2001. En mars 2001, des virus de la lignée B/Victoria ont réémergé pour la première fois en Amérique du Nord après une décennie<sup>(1)</sup>. Depuis, des virus appartenant à la lignée B/Yamagata ou à la lignée B/Victoria ont provoqué la grippe chaque année à des degrés divers.

Le VTI est reformulé chaque année de façon à renfermer des quantités normalisées de la protéine H des souches de semence représentatives des deux sous-types de virus grippal A (H3N2 et H1N1) et d'une des deux lignées du virus B (Yamagata ou Victoria). Les anticorps sériques anti-H produits contre un sous-type de virus A ne devraient conférer qu'une protection légère ou nulle contre les souches appartenant à l'autre sous-type. De même, les anticorps sériques anti-H dirigés contre une lignée B ne devraient offrir qu'une protection légère ou nulle contre les virus B appartenant à l'autre lignée. Avec le temps, il se produit une variation antigénique (dérive antigénique) des souches d'un sous-type A ou d'une lignée B. Malgré cette dérive, une certaine protection croisée contre les souches appartenant au même sous-type A ou à la même lignée B est attendue. Pour que la protection soit optimale, il faut modifier chaque année les trois souches représentatives qui entrent dans la composition du vaccin et se faire vacciner une fois l'an.

## National influenza surveillance in the 2007-2008 season

### *Laboratory and epidemiologic indicators of activity*

National influenza surveillance is coordinated through the Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases, Public Health Agency of Canada (PHAC). The program (FluWatch) collects data and information from five different sources in order to provide a national picture of influenza activity. The detailed methodology of the FluWatch program has been described elsewhere<sup>(2)</sup>. The information in this statement for the 2008-2009 season is based on surveillance data reported up to 18 April, 2008<sup>(3)</sup>. As the influenza season progresses, the information in this section may change. For a full description of the influenza season, please refer to the final influenza seasonal surveillance report published yearly in the *Canada Communicable Disease Report* at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index-eng.php>.

Nationally, influenza activity increased across the country from late-December and persisted late into the season. The season was characterized by a mix of both influenza A subtypes (H1N1 and H3N2) as well B activity. As of 18 April, 2008, influenza A viruses predominated overall during the 2007-2008 season; however, influenza B virus detections also significantly contributed. Of the 9,928 positive influenza detections reported up to 18 April, 2008, 6,034 (60.8%) were influenza A and 3,892 (39.2%) were influenza B. Influenza A and B virus predominated in Quebec, Ontario and Manitoba, and influenza B virus detections predominated in the Atlantic region.

During the above period, the National Microbiology Laboratory (NML) antigenically characterized 1,078 influenza viruses received from sentinel public health and hospital laboratories across Canada: 422 (39.1%) were antigenically similar to A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like; 18 (1.7%) were A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like; six (0.6%) were A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like; 141 (13.1%) were A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like; eight (0.7%) were B/Malaysia/2506/2004 (Victoria lineage)-like; and 483 (44.8%) were B/Florida/4/2006 (Yamagata lineage)-like. The majority of influenza A viruses identified early in the season were influenza A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like; however, the number of influenza B/Florida/4/2006-like viruses increased from early January, and since week 14 (late March/early April 2008) the total proportion of B/Florida/4/2006 strains characterized for the season has exceeded the total proportion of A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like viruses characterized. In addition, the proportion of A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like viruses characterized steadily increased from week 5 (late January/early February 2008) at 8% to week 15 at 13%. For the data collection period up to 18 April, 2008, influenza A (H1N1) virus characterizations predominated in Newfoundland and Labrador, Quebec

## Surveillance nationale de la grippe durant la saison 2007-2008

### *Indicateurs épidémiologiques et indicateurs de laboratoire de l'activité*

Le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) coordonne la surveillance nationale de la grippe. Le programme (Surveillance de l'influenza) recueille des données et des éléments d'information de cinq différentes sources afin de dresser un tableau national de l'activité grippale. La méthodologie détaillée du programme Surveillance de l'influenza a été décrite ailleurs<sup>(2)</sup>. Les renseignements contenus dans la présente déclaration pour la saison 2008-2009 sont basés sur les données de surveillance recueillies jusqu'au 18 avril 2008<sup>(3)</sup>. Au fur et à mesure de la progression de la saison grippale, l'information contenue dans la présente section pourrait se modifier. Pour obtenir une description complète de la saison grippale, prière de consulter le rapport de surveillance final de la saison grippale, qui est publié chaque année dans le *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, à l'adresse suivante : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index-fra.php>.

À l'échelle nationale, l'activité grippale s'est accrue partout au pays à partir de la fin de décembre et a persisté jusqu'à la fin de la saison. La saison a été caractérisée par un mélange de sous-type de virus A (H1N1 and H3N2) ainsi que de type B. En date du 18 avril 2008, les virus A prédominaient dans l'ensemble durant la saison 2007-2008; toutefois, les virus B détectés ont aussi contribué significativement à l'activité grippale. Sur les 9,928 isolats grippaux confirmés en date du 18 avril 2008, 6,034 (60.8%) étaient de type A et 3,892 (39.2%) de type B. Les virus grippaux A et B ont été détectés partout au pays; cependant le virus A prédominait au Québec, Ontario et Manitoba, alors que le virus B prédominait dans la région de l'Atlantique.

Durant la période susmentionnée, le Laboratoire national de microbiologie (LNM) a procédé à la caractérisation antigénique de 1 078 virus grippaux expédiés par les laboratoires de santé publique et les laboratoires hospitaliers sentinelles du Canada : 422 (39,1 %) de ces virus étaient apparentés, sur le plan antigénique, à A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); 18 (1,7 %) à A/Brisbane/59/2007 (H1N1); six (0,6 %) à A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); 141 (13,1 %) à A/Brisbane/10/2007 (H3N2); huit (0,7 %) à B/Malaysia/2506/2004 (lignée Victoria); et 483 (44,8 %) à B/Florida/4/2006 (lignée Yamagata). La majorité des virus A identifiés tôt dans la saison étaient apparentés à A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); toutefois, le nombre de virus analogues à B/Florida/4/2006 a augmenté à partir du début de janvier, et depuis la semaine 14 (fin de mars/début d'avril 2008), la proportion totale de souches B/Florida/4/2006 caractérisées durant la saison a dépassé la proportion totale de virus apparentés à A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1). De plus, la proportion de virus analogues à A/Brisbane/10/2007 (H3N2) caractérisés a augmenté régulièrement, étant passée de 8 % à la semaine 5 (fin de janvier/début de février 2008) à 13 % à la semaine 15. Pour la période de collecte se terminant le 18 avril 2008, le virus grippal A (H1N1) a prédominé à Terre-Neuve-et-Labrador, au Québec et au Manitoba, alors qu'à l'Île-du-Prince-Édouard, au Nouveau-Brunswick, en Saskatchewan et en Alberta, c'est le virus grippal B qui a été le plus



and Manitoba, whereas influenza B virus characterizations predominated in Prince Edward Island, New Brunswick, Saskatchewan and Alberta. Similar proportions of influenza A (H1N1) and B viruses were characterized in Nova Scotia, Ontario, British Columbia and the Territories. It should be noted that the 2007-2008 influenza vaccine was a good match for the A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like virus, although the A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like and the B/Florida/4/2006 (Yamagata lineage)-like strains were not included in the composition of the vaccine.

Weekly influenza-like illness (ILI) consultation rates have remained within or below baseline levels since the beginning of the season except in week 15 (early to mid-April) when the rate increased to slightly above baseline levels. The highest rate observed was in week 01 (early January) at 32 consultations for ILI per 1,000 patient visits, which is nevertheless lower than the peak observed during the previous season (50 per 1,000 in week 09 last season). The highest ILI consultation rates were reported in children 0 to 4 years of age at 34 ILI consultations per 1,000 patient visits.

Of the 407 outbreaks of influenza or ILI that have been reported, 214 (52.6%) were in long-term care facilities (LTCFs), 15 (3.7%) in hospitals, 134 (32.9%) in schools and 44 (10.8%) in other facilities. The number of outbreaks reported for the 2007-2008 season in LTCFs was higher than for the same period in the previous two seasons (214 this season compared with 168 in 2006-2007 and 142 in 2005-2006) but lower than in the 2004-2005 and 2003-2004 seasons (847 and 449 LTCF outbreaks respectively).

Widespread influenza activity has been reported 42 times by 10 regions in four provinces (British Columbia, Ontario, Alberta and Quebec) since the start of the season, most of which was reported in British Columbia (52%). The majority of widespread activity was reported between mid-February and late March 2008.

A total of 398 influenza-associated pediatric hospitalizations were reported through the Immunization Monitoring Program ACTive (IMPACT) network, compared with 313 cases at the same time last season. Influenza A was identified in the majority of the hospitalized cases (63.1%), and influenza B was identified in the remaining 36.9%; this appears consistent with the overall proportion of influenza A and B viruses detected by the Respiratory Virus Detection Surveillance System. The proportion of cases to date by influenza type and age group are as follows: influenza A – 28% were 0 to 5 months old, 25% 6 to 23 months old, 22% 2 to 4 years old, 15% 5 to 9 years old and 9.5% were 10 to 16 years old; influenza B – 9.5% were 0-5 months old, 26% 6 to 23 months old, 23% 2 to 4 years old, 31% 5 to 9 years old and 10% were 10 to 16 years old. Two influenza B-associated pediatric deaths were reported this season in Canada. Both children had underlying medical conditions.

souvent caractérisé. Les virus A (H1N1) et B ont été caractérisés dans des proportions similaires en Nouvelle-Écosse, en Ontario, en Colombie-Britannique et dans les Territoires. Il faut noter que le vaccin antigrippal 2007-2008 correspondait bien au virus apparenté à A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), mais les souches apparentées à A/Brisbane/10/2007 (H3N2) et à B/Florida/4/2006 (lignée Yamagata) n'étaient pas incluses dans le vaccin.

Les taux hebdomadaires de consultation pour des syndromes grippaux sont demeurés égaux ou inférieurs aux taux de base depuis le début de la saison, sauf la semaine 15 (du début à la mi-avril), le taux ayant grimpé légèrement au-dessus du taux de base. Le taux le plus élevé a été observé au cours de la semaine 01 (début de janvier), soit 32 consultations liées à des syndromes grippaux pour 1 000 consultations, ce qui est néanmoins inférieur au sommet observé durant la saison précédente (50 pour 1 000 consultations la semaine 09 de la saison dernière). Les taux les plus élevés de consultation pour des syndromes grippaux ont été enregistrés chez les enfants de 0 à 4 ans, soit 34 pour 1 000 consultations.

Sur les 407 écloisions de grippe ou de syndrome grippal qui ont été signalées, 214 (52,6 %) se sont produites dans des établissements de soins de longue durée (ESLD), 15 (3,7 %) dans des hôpitaux, 134 (32,9 %) dans des écoles et 44 (10,8 %) dans d'autres établissements. Le nombre d'écloisions signalées durant la saison 2007-2008 dans les ESLD était plus élevé que durant la même période les deux dernières saisons (214 cette saison, comparativement à 168 en 2006-2007 et à 142 en 2005-2006), mais plus bas que durant les saisons 2004-2005 et 2003-2004 (847 et 449 écloisions dans des ESLD, respectivement).

Une activité grippale étendue a été signalée 42 fois par 10 régions dans quatre provinces (Colombie-Britannique, Ontario, Alberta et Québec) depuis le début de la saison, principalement en Colombie-Britannique (52 %). Cette activité étendue a été déclarée surtout entre la mi-février et la fin de mars 2008.

Au total, 398 hospitalisations associées à la grippe chez les enfants ont été déclarées par l'entremise du Programme de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), contre 313 cas à la même période lors de la dernière saison. Le virus A a été identifié chez la majorité des cas hospitalisés (63,1 %), et le virus B chez les autres (36,9 %); ces chiffres correspondent aux proportions globales de virus grippaux A et B détectés par le programme de surveillance et de détection de virus des voies respiratoires. La proportion des cas à ce jour par type de virus et groupe d'âge sont les suivants : type A – 28 % chez les 0 à 5 mois, 25 % chez les 6 à 23 mois, 22 % chez les 2 à 4 ans, 15 % chez les 5 à 9 ans et 9,5 % chez les 10 à 16 ans; type B – 9,5 % chez les 0 à 5 mois, 26 % chez les 6 à 23 mois, 23 % chez les 2 à 4 ans, 31 % chez les 5 à 9 ans et 10 % chez les 10 à 16 ans. Deux décès associés au type B ont été déclarés chez des enfants durant la présente saison grippale au Canada. Les deux enfants étaient atteints d'une affection sous-jacente.



### *Amantadine resistance*

Surveillance of antiviral resistance patterns of circulating influenza strains is now part of the routine surveillance program at the NML. From the start of the season until week 15, the NML tested 806 influenza A isolates (291 H3N2 and 515 H1N1) for amantadine resistance and found that 294 (36%) were resistant. The overall rate compared with previous seasons (76% in 2005-2006 and 27% in 2006-2007) in part reflects the proportionate mix of circulating H3N2 and H1N1 viruses. Of the 291 H3N2 isolates tested during the 2007-2008 season, 289 (99%) were resistant to amantadine, higher than the previous two seasons (92% and 37%, respectively). Of the 515 H1N1 isolates tested, five (1%) were resistant (compared with 1% and 2% in the previous two seasons).

At this time, there is no change to the PHAC recommendation, made in November 2006, that health care providers in Canada not prescribe amantadine for the treatment or prevention of influenza during the current influenza season<sup>(4)</sup>.

### *Neuraminidase resistance*

On 25 January, 2008, the World Health Organization (WHO) was notified by the International Health Regulations National Focal Point about high rates of oseltamivir resistance among seasonal influenza A (H1N1) viruses detected through routine surveillance and testing in Norway. The NML had reported an influenza A (H1N1) oseltamivir-resistant strain from a child travelling from the Sudan just before the WHO notification. Further testing revealed that Canada also had an increase in oseltamivir resistance among influenza A (H1N1) isolates. In addition to Norway, several other countries in Europe and North America found an elevated rate of oseltamivir-resistant viruses during the first 15 weeks of this season. In Europe, the proportion of A (H1N1) resistant viruses varied significantly by country, with Norway still showing the highest proportion (66.5%) to date<sup>(5)</sup>. Authorities in Norway have informed their health services and clinicians of this finding but have not announced any change to recommended treatments<sup>(6)</sup>. The US Centers for Disease Control and Prevention is also reporting elevated rates of resistant viruses (10.4% of H1N1 viruses tested). Testing in the United States (U.S.) has shown that oseltamivir-resistant H1N1 viruses have to date retained their sensitivity to zanamivir<sup>(7)</sup>. All oseltamivir-resistant strains were due to changes at position 274 in the viral neuraminidase gene (H274Y). At present, insufficient data are available to determine the full geographic scope, origins, or patterns of transmission of these oseltamivir-resistant H1N1 viruses, although evaluations are under way.

During 2006-2007, the NML developed a chemiluminescent neuraminidase assay to test influenza isolates for susceptibility to oseltamivir. In the 2006-2007 season the NML tested 1,048 isolates of which only one, an influenza A (H3N2) isolate (0.10%), was found to be resistant to oseltamivir.

### *Résistance à l'amantadine*

La surveillance des profils de résistance aux antiviraux des souches grippales en circulation fait maintenant partie du programme de surveillance régulière du LNM. Du début de la saison jusqu'à la semaine 15, le LNM a analysé 806 isolats de virus de type A (291 H3N2 et 515 H1N1) pour détecter une résistance à l'amantadine et a observé une résistance chez 294 (36 %) de ces isolats. Le taux global comparativement aux saisons précédentes (76 % en 2005-2006 et 27 % en 2006-2007) reflète en partie le mélange proportionnel des virus H3N2 et H1N1 en circulation. Sur les 291 isolats de virus H3N2 analysés durant la saison 2007-2008, 289 (99 %) étaient résistants à l'amantadine, pourcentage plus élevé qu'au cours des deux saisons précédentes (92 % et 37 %, respectivement). Sur les 515 isolats de virus H1N1 analysés, cinq (1 %) étaient résistants (comparativement à 1 % et 2 % au cours des deux saisons précédentes).

Pour l'heure, aucune modification n'a été apportée à la recommandation de l'ASPC datant de novembre 2006 selon laquelle les professionnels de la santé du Canada ne doivent pas prescrire d'amantadine pour le traitement ou la prévention de la grippe durant la saison grippale en cours<sup>(4)</sup>.

### *Résistance à la neuraminidase*

Le 25 janvier 2008, l'International Health Regulations National Focal Point informait l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) des taux élevés de résistance à l'oseltamivir chez les virus grippaux A (H1N1) saisonniers détectés par la surveillance systématique et les analyses en Norvège. Le LNM avait déclaré une souche de type A (H1N1) résistante à l'oseltamivir chez un enfant qui revenait du Soudan juste avant l'avis de l'OMS. Des analyses ultérieures ont révélé qu'au Canada, la résistance à l'oseltamivir était aussi à la hausse chez les isolats de virus A (H1N1). Plusieurs autres pays que la Norvège, en Europe et en Amérique du Nord, ont enregistré un taux élevé de virus résistants à l'oseltamivir durant les 15 premières semaines de la saison. En Europe, la proportion de virus A (H1N1) résistants variait beaucoup d'un pays à l'autre, mais la Norvège affiche toujours la proportion la plus élevée (66,5 %) à ce jour<sup>(5)</sup>. Les autorités norvégiennes ont informé leurs services de santé et leurs cliniciens de cette résistance, mais n'ont annoncé aucun changement aux traitements recommandés<sup>(6)</sup>. Les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis (É.-U.) ont aussi signalé des taux élevés de virus résistants (10,4 % des virus H1N1 analysés). Les tests effectués aux États-Unis ont montré que les virus H1N1 résistants à l'oseltamivir étaient toujours sensibles au zanamivir<sup>(7)</sup>. Chez toutes les souches, la résistance était due à une modification en position 274 du gène de la neuraminidase du virus (H274Y). Les données disponibles actuellement sont insuffisantes pour qu'on puisse totalement déterminer la répartition géographique, les origines et les modes de transmission de ces virus H1N1 résistants à l'oseltamivir, mais des évaluations sont en cours.

En 2006-2007, le LNM a mis au point une épreuve de détection de la neuraminidase par chimioluminescence afin de déterminer la sensibilité à l'oseltamivir des isolats de virus grippal. Au cours de la saison 2006-2007, le LNM a analysé 1 048 isolats parmi lesquels un seul, un isolat de type A (H3N2) (0,10 %), s'est révélé résistent à l'oseltamivir.

For the 2007-2008 season up to 18 April, 2008, the NML tested 1,069 influenza isolates (454 A/H1N1, 146 A/H3N2 and 469 B) for oseltamivir resistance by enzyme inhibition assay and found that, overall, 107 of 1,069 isolates (10%) were resistant to oseltamivir. All resistant viruses belonged to the A (H1N1) subtype (107/454, 23.6%) and none to the H3N2 or B isolates. Of these 107 isolates resistant to oseltamivir 105 were characterized as A/Solomon Islands/3/06-like virus, well-matched to the 2007-2008 H1N1 vaccine component, and two of 107 were characterized as A/Brisbane/59/07-like (the recommended vaccine component for the 2008-2009 season<sup>(8)</sup>). All 107 oseltamivir-resistant viruses were sensitive to amantadine.

In an initial epidemiologic analysis of 43 oseltamivir-resistant cases, PHAC reported that the average age of cases was 27.6 years (range < 1 to 96 years). The proportion of cases by age group was as follows: 14% were between 0 and 4 years, 37% were 5 to 19 years, 40% were 20 to 49 years, 2% were 50 to 64 and 7% were ≥ 65 years. Males represented 55% of resistant H1N1 detections. Most cases recovered. There was one reported death in an LTCF, but the significance of this is uncertain in the context of expected background mortality rates in long-term care. Of the cases reviewed, one (2%) had received prophylaxis with oseltamivir and five (12%) reported receiving oseltamivir treatment.

On the basis of current findings related to antiviral resistance in 2007-2008, there is no change at present to the recommendations for the use of neuraminidase inhibitors. Recommendations may be updated as further information evolves or becomes available. Health care providers are advised to consult surveillance updates through public health and stay informed about influenza activity and resistance patterns during the 2008-2009 season.

### International influenza surveillance

Between September 2007 and January 2008, influenza activity was generally low compared with the same periods in recent years<sup>(9)</sup>. In the Northern Hemisphere, influenza activity began in Asia and North America in November and increased in December-January. In Europe, activity began in December and increased in January. In the Southern Hemisphere, mild influenza activity continued in September and declined in October. Influenza A (H1N1) viruses predominated in most parts of the Northern Hemisphere and were associated with outbreaks in some countries. Influenza A (H3N2) was sporadic in many countries, and outbreaks were reported in the U.S. Influenza B viruses circulated at low levels in most countries throughout that period.

In Europe, influenza activity first increased above baseline levels towards the end of 2007. While influenza activity was predominantly caused by the A (H1N1) influenza virus during most of the season, influenza B has dominated in Europe

En ce qui concerne la saison 2007-2008, en date du 18 avril 2008, le LNM avait analysé 1 069 isolats de virus grippal (454 A/H1N1, 146 A/H3N2 et 469 B) pour détecter une résistance à l'oseltamivir au moyen d'une épreuve d'inhibition enzymatique; sur les 1 069 isolats analysés, 107 (10 %) étaient résistants à l'oseltamivir. Tous les virus résistants appartenaient au sous-type A (H1N1) [107/454, 23,6 %] et aucun n'appartenait au sous-type H3N2 ni à la lignée B. Sur les 107 isolats résistants à l'oseltamivir, 105 étaient des virus apparentés à A/Solomon Islands/3/06, composant vaccinal H1N1 du vaccin antigrippal de 2007-2008, et deux étaient apparentés à A/Brisbane/59/07 (composant vaccinal recommandé pour la saison 2008-2009<sup>(8)</sup>). Les 107 virus résistants à l'oseltamivir étaient sensibles à l'amantadine.

Au cours d'une première analyse épidémiologique des 43 cas de résistance à l'oseltamivir, l'ASPC a constaté que l'âge moyen des cas était de 27,6 ans (intervalle de < 1 an à 96 ans). La proportion des cas par groupe d'âge était la suivante : 14 % appartenaient au groupe des 0 à 4 ans, 37 % au groupe des 5 à 19 ans, 40 % au groupe des 20 à 49 ans, 2 % au groupe des 50 à 64 ans et 7 % au groupe des ≥ 65 ans. Les cas de sexe masculin représentaient 55 % des cas de résistance du virus H1N1. La plupart des cas se sont rétablis. Un décès a été signalé dans un ESLD, mais la signification de ce décès est incertaine, étant donné les taux de mortalité de base attendus dans ce type d'établissement. Sur les cas ayant fait l'objet d'une analyse, un (2 %) avait reçu un traitement prophylactique par l'oseltamivir et cinq (12 %) ont indiqué avoir reçu une traitement par l'oseltamivir.

À la lumière des données actuelles sur la résistance aux antiviraux en 2007-2008, il n'y a pas lieu de modifier actuellement les recommandations relatives à l'utilisation d'inhibiteurs de la neuraminidase. Les recommandations pourraient être modifiées en fonction de l'évolution de la situation ou des nouvelles données. Il est conseillé aux professionnels de la santé de consulter les rapports de surveillance par l'entremise des services de santé publique et de s'informer au sujet de l'activité grippale et des profils de résistance durant la saison 2008-2009.

### Surveillance internationale de la grippe

De septembre 2007 à janvier 2008, l'activité grippale a été généralement faible par rapport aux mêmes périodes au cours des dernières années<sup>(9)</sup>. Dans l'hémisphère Nord, l'activité grippale a débuté en novembre en Asie et en Amérique du Nord et s'est intensifiée en décembre-janvier. En Europe, l'activité a débuté en décembre et s'est accrue en janvier. Dans l'hémisphère Sud, l'activité grippale est demeurée faible en septembre et son intensité a baissé en octobre. Les virus grippaux A (H1N1) ont dominé dans la plupart des pays de l'hémisphère Nord et ont été associés à des éclosions dans certains pays. L'activité du virus grippal A (H3N2) a été sporadique dans de nombreux pays, et des éclosions ont été signalées aux É.-U. Les virus grippaux de type B ont moins circulé dans la plupart des pays tout au long de cette période.

En Europe, l'activité grippale a d'abord franchi les taux de base vers la fin de 2007. Si l'activité grippale était associée en prédominance au virus A (H1N1) durant la plus grande partie de la saison, le virus B a dominé en Europe à partir de la semaine 09 de 2008. D'après

since week 09 of 2008. On the basis of characterization data from Europe this season (from 1 October, 2007, to 18 April, 2008), 62.3% of isolates were classified as A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like, 1.8% were A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)-like, 0.5% were A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like, 0.6% were A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like, 34.3% were B/Florida/4/2006 (Yamagata lineage)-like and 0.4% were B/Malaysia/2506/2004 (Victoria lineage)-like<sup>(9)</sup>.

Influenza activity in the U.S. remained low until January, peaked in mid-February, and decreased thereafter. Influenza A (H1N1) viruses predominated through mid-January, but influenza A (H3N2) viruses have been more frequently identified since late January and have predominated overall. The majority of influenza A (H1N1) viruses were characterized as A/Solomon Islands/3/2006, the influenza A (H1N1) component of the 2007-2008 influenza vaccine for the Northern Hemisphere. To date, the majority of influenza A (H3N2) and influenza B viruses have been characterized as A/Brisbane/10/2007 and B/Florida/04/2006—respectively the recommended influenza A (H3N2) and influenza B components of the 2008-2009 influenza vaccine for the Northern Hemisphere. The highest proportion of strains characterized were influenza A (H1N1) viruses (46.8%) followed by influenza B and influenza A (H3N2) viruses in similar proportions (27.3% and 26.0% respectively). Of the 620 influenza viruses characterized, 32.3% were A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like, 3.2% showed somewhat reduced titres with antisera produced against A/Solomon Islands/3/2006, 11.3% were A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like, 18.5% were A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like, 5.6% were A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like, 1.8% showed somewhat reduced titres with antisera produced against A/Wisconsin/67/2005 and A/Brisbane/10/2007, 1.0% were B/Ohio/01/2005 (Victoria lineage)-like, 0.3% showed somewhat reduced titres with antisera produced against B/Ohio/01/2005 and B/Malaysia/2506/2004, 25.2% were B/Florida/04/2006 (Yamagata lineage)-like and 0.8% showed a somewhat reduced titre with antiserum produced against B/Florida/04/2006<sup>(7)</sup>.

#### Avian influenza

Between 1 December, 2003, and 21 April, 2008, there have been a total of 381 human influenza A (H5N1) cases reported by the WHO in 14 countries (Azerbaijan, Cambodia, China, Djibouti, Egypt, Indonesia, Iraq, Lao People's Democratic Republic, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Thailand, Turkey and Viet Nam). Of these 381 cases, 240 have died (overall case fatality of 63%). The largest proportions of cases were reported in Indonesia (35%) and Viet Nam (28%)<sup>(10)</sup>. The highest incidence has been during the periods roughly corresponding to the winter and spring in the Northern Hemisphere<sup>(11)</sup>.

Between 1 September, 2007, and 21 April, 2008, the WHO reported a total of 54 cases and 41 deaths (76% case fatality) in six countries (China, Egypt, Indonesia, Myanmar, Pakistan and Viet Nam), including the first reported cases in Myanmar and Pakistan. Fifty percent of the cases were from Indonesia.

les données de caractérisation pour l'Europe de la présente saison (du 1<sup>er</sup> octobre 2007 au 18 avril 2008), 62,3 % des isolats étaient analogues à A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), 1,8 % à A/New Caledonia/20/1999 (H1N1), 0,5 % à A/Brisbane/10/2007 (H3N2), 0,6 % à A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), 34,3 % à B/Florida/4/2006 (lignée Yamagata) et 0,4 % à B/Malaysia/2506/2004 (lignée Victoria)<sup>(9)</sup>.

Aux É.-U., l'activité grippale est demeurée faible jusqu'en janvier, a atteint un sommet à la mi-février, puis a diminué par la suite. Les virus A (H1N1) ont prédominé jusqu'à la mi-janvier, mais les virus A (H3N2) ont été plus souvent détectés à partir de la fin de janvier et ont dominé globalement. La majorité des virus A (H1N1) étaient des virus A/Solomon Islands/3/2006, le composant A (H1N1) du vaccin antigrippal de 2007-2008 pour l'hémisphère Nord. À ce jour, la majorité des virus A (H3N2) et B ont été caractérisés respectivement comme des virus A/Brisbane/10/2007 et B/Florida/04/2006, composants A (H3N2) et B recommandés pour le vaccin antigrippal de 2008-2009 dans l'hémisphère Nord. La plus forte proportion de souches caractérisées appartenait au sous-type A (H1N1) (46,8 %) et étaient suivies des souches B et A (H3N2) dans des proportions similaires (27,3 % et 26,0 %, respectivement). Sur les 620 virus grippaux caractérisés, 32,3 % étaient apparentés à A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); 3,2 % ont donné des titres quelque peu réduits avec les antisérums contre A/Solomon Islands/3/2006; 11,3 % étaient apparentés à A/Brisbane/59/2007 (H1N1), 18,5 % à A/Brisbane/10/2007 (H3N2) et 5,6 % à A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); 1,8 % ont donné des titres quelque peu réduits avec les antisérums contre A/Wisconsin/67/2005 et A/Brisbane/10/2007; 1,0 % étaient apparentés à B/Ohio/01/2005 (lignée Victoria); 0,3 % ont donné des titres quelque peu réduits avec les antisérums contre B/Ohio/01/2005 et B/Malaysia/2506/2004; 25,2 % étaient apparentés à B/Florida/04/2006 (lignée Yamagata); et 0,8 % ont donné des titres quelque peu réduits avec les antisérums contre B/Florida/04/2006<sup>(7)</sup>.

#### Grippe aviaire

Entre le 1<sup>er</sup> décembre 2003 et le 21 avril 2008, l'OMS a signalé 381 cas humains d'infection à virus grippal A (H5N1) dans 14 pays (Azerbaïdjan, Cambodge, Chine, Djibouti, Égypte, Indonésie, Iraq, République démocratique populaire du Laos, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Thaïlande, Turquie et Viêt Nam). Sur ces 381 cas, 240 sont décédés (taux de létalité global de 63 %). Les plus grandes proportions de cas ont été enregistrées en Indonésie (35 %) et au Viêt Nam (28 %)<sup>(10)</sup>. L'incidence la plus élevée a été observée durant les périodes qui correspondaient sensiblement à l'hiver et au printemps dans l'hémisphère Nord<sup>(11)</sup>.

Entre le 1<sup>er</sup> septembre 2007 et le 21 avril 2008, l'OMS a déclaré un total de 54 cas et de 41 décès (taux de létalité de 76 %) dans six pays (Chine, Égypte, Indonésie, Myanmar, Pakistan et Viêt Nam), dont les premiers cas signalés au Myanmar et au Pakistan. Cinquante-cinq pour cent des cas ont été recensés en Indonésie.



The WHO has recently (January 2008) published an update in the *New England Journal of Medicine* summarizing the epidemiologic, clinical, pathogenic, laboratory, treatment and prevention aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus<sup>(12)</sup>. Despite widespread poultry outbreaks, avian influenza H5N1 infection in humans remains a rare disease<sup>(12,13)</sup>. Most patients with influenza A (H5N1) were previously healthy. The median age of patients is cited as approximately 18 years, 90% of patients being 40 years of age or younger; older adults therefore appear underrepresented. The overall case fatality is 61%, highest among persons 10 to 19 years of age and lowest among persons  $\geq 50$  years of age.

Although human-to-human transmission among close contacts cannot be excluded in some instances, no evidence of efficient or sustained human-to-human transmission exists to date. Epidemiologic findings from outbreak investigations of family clusters in Thailand (September 2004<sup>(14)</sup>), Indonesia (May 2006<sup>(15)</sup>), China (December 2007<sup>(16)</sup>) and Pakistan (December 2007<sup>(17)</sup>) suggest that limited human-to-human transmission of the virus may have occurred. Handling of sick or dead poultry during the week before the onset of illness is the most commonly recognized risk factor for acquiring influenza A (H5N1) illness. To date, the WHO influenza pandemic preparedness level remains at Phase 3: a new influenza virus subtype is causing disease in humans, but without efficient or sustained spread<sup>(18)</sup>.

## Recommendations for the 2008-2009 influenza vaccine

### General considerations

The national goal of the influenza immunization program in Canada is to prevent serious illness caused by influenza and its complications, including death<sup>(19)</sup>. In keeping with this, NACI recommends that priority be given to immunization of those persons at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services. However, influenza vaccine is encouraged for all Canadians who have no contraindication.

The antigenic characteristics of current and emerging influenza virus strains provide the basis for selecting the strains included in each year's vaccine. **The WHO recommends that the trivalent vaccine for the 2008-2009 season in the Northern Hemisphere contain an A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus, an A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus and a B/Florida/4/2006-like virus.** Vaccine producers may use antigenically equivalent strains because of their growth properties.

L'OMS a récemment (janvier 2008) publié un article dans le *New England Journal of Medicine* résumant les dernières données sur l'épidémiologie, les aspects cliniques, la pathogénicité, les analyses de laboratoire, le traitement et la prévention de l'infection humaine par le virus A (H5N1)<sup>(12)</sup>. Malgré des épidémies généralisées touchant la volaille, l'infection humaine par le virus de l'influenza aviaire H5N1 demeure rare<sup>(12,13)</sup>. La plupart des patients infectés par ce virus étaient auparavant en bonne santé. L'âge médian des patients est d'environ 18 ans, 90 % des patients ayant 40 ans ou moins; les adultes plus âgés semblent donc sous-représentés. Le taux de létalité global s'établit à 61 %; il atteint son sommet chez les 10 à 19 ans et son point le plus bas chez les  $\geq 50$  ans.

Bien qu'on ne puisse écarter, dans certains cas, la possibilité d'une transmission interhumaine entre des contacts étroits, aucune donnée ne permet de conclure à ce jour à l'existence d'une transmission interhumaine efficace ni soutenue. Les données épidémiologiques obtenues par suite d'enquêtes sur des éclosions familiales en Thaïlande (septembre 2004<sup>(14)</sup>), en Indonésie (mai 2006<sup>(15)</sup>), en Chine (décembre 2007<sup>(16)</sup>) et au Pakistan (décembre 2007<sup>(17)</sup>) laissent croire qu'une transmission interhumaine limitée du virus a pu se produire. La manipulation de volaille malade ou morte la semaine avant l'apparition de la maladie est le facteur de risque le plus souvent reconnu de maladie attribuable au virus A (H5N1). À ce jour, l'OMS en est encore à la phase 3 de son plan de préparation à une pandémie de l'influenza : infection(s) chez l'homme due(s) à un nouveau sous-type, mais pas de transmission interhumaine efficace ni soutenue<sup>(18)</sup>.

## Recommandations pour le vaccin antigrippal de 2008-2009

### Considérations générales

Le but national du programme d'immunisation antigrippale au Canada est de prévenir les infections grippales graves et leurs complications, y compris le décès<sup>(19)</sup>. Par conséquent, le CCNI recommande que la priorité soit accordée aux personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, à celles qui pourraient leur transmettre la grippe et à celles qui fournissent des services communautaires essentiels. Il encourage néanmoins la vaccination annuelle de tous les Canadiens pour lesquels il n'existe aucune contre-indication.

Le choix des souches virales à inclure dans le vaccin élaboré chaque année se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches actuelles et des souches émergentes. **L'OMS recommande que le vaccin trivalent pour la saison 2008-2009 dans l'hémisphère Nord contienne un virus apparenté à A/Brisbane/59/2007 (H1N1), un virus apparenté à A/Brisbane/10/2007 (H3N2) et un virus apparenté à B/Florida/4/2006.** Les fabricants de vaccins peuvent préférer utiliser des souches équivalentes sur le plan antigénique en raison de leurs propriétés de croissance.

All manufacturers of influenza vaccines in Canada have confirmed to the Biologics and Genetic Therapies Directorate that the vaccines to be marketed in Canada for the 2008-2009 influenza season contain the three WHO-recommended antigenic strains: A/Brisbane/59/2007(H1N1)-like, A/Uruguay/716/2007(H3N2)-like in place of the A/Brisbane/10/2007(H3N2)-like and B/Florida/4/2006.

**Several characteristics of the trivalent influenza vaccine recommended for 2008-2009 should be noted. First, all three components of the 2008-2009 vaccine are changed from the 2007-2008 version.** Second, despite similar names, the A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus and the A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus are not antigenically related. Finally, it should be noted that the B/Florida/4/2006-like virus belongs to the B/Yamagata lineage whereas the 2007-2008 B vaccine component belonged to the B/Victoria lineage.

Annual immunization against influenza is recommended for optimal protection. Continual antigenic drift of the influenza virus means that a new vaccine, updated yearly with the most current circulating strains, provides optimal protection against new infections. Protective antibody levels are generally achieved 2 weeks following immunization. Although initial antibody response may be lower to some influenza vaccine components among elderly recipients, a recent literature review identified no evidence for subsequent more rapid antibody decline in the elderly compared with younger age groups<sup>(20)</sup>. In general, health care providers can begin offering vaccine soon after it becomes available and if possible by mid-October, given an influenza season typically spanning November to April in the Northern Hemisphere. Decisions regarding the precise timing of immunization in a given season, setting or geographic area should be made according to local epidemiologic factors (influenza activity, timing and intensity), opportune moments for immunization, as well as programmatic issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. Although vaccination before the onset of the influenza season is preferred, vaccine can still be administered up until the end of the season. Health care workers (HCWs) should use every opportunity to give vaccine to individuals at risk who have not been immunized during the current season, even after influenza activity has been documented in the community.

Tous les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada ont confirmé à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques que les vaccins qui seront commercialisés au Canada pendant la saison grippale 2008-2009 contiennent les trois souches antigéniques recommandées par l'OMS, soit des vaccins apparentés à A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Uruguay/716/2007 (H3N2) au lieu de A/Brisbane/10/2007 (H3N2) et B/Florida/4/2006.

**Plusieurs caractéristiques du vaccin trivalent contre la grippe recommandé en 2008-2009 doivent être notées. Premièrement, les trois composants de ce vaccin ont été modifiés par rapport au vaccin de 2007-2008.** Deuxièmement, malgré leur appellation similaire, le virus analogue à A/Brisbane/59/2007 (H1N1) et le virus analogue à A/Brisbane/10/2007 (H3N2) ne sont pas apparentés sur le plan antigénique. Troisièmement, il convient de noter que le virus analogue à B/Florida/4/2006 appartient à la lignée B/Yamagata, alors que le composant B du vaccin de 2007-2008 appartient à la lignée B/Victoria.

Le vaccin contre la grippe doit être administré chaque année pour offrir une protection optimale. En raison de la dérive antigénique continue du virus, il faut modifier chaque année le vaccin en fonction des souches les plus courantes en circulation afin d'offrir une protection optimale contre de nouvelles infections. Les titres d'anticorps qui offrent une protection sont généralement atteints 2 semaines après la vaccination. Bien que la production d'anticorps initiale contre certains composants du vaccin antigrippal puisse être plus faible chez les personnes âgées, une recension récente des écrits n'a pas permis d'établir que le déclin des taux d'anticorps était plus rapide chez les personnes âgées que chez les groupes plus jeunes<sup>(20)</sup>. En général, les professionnels de la santé peuvent commencer à offrir le vaccin peu après qu'il soit devenu disponible et, si possible, l'administrer pour la mi-octobre, étant donné que la saison grippale s'étend généralement de novembre à avril dans l'hémisphère Nord. La décision concernant le moment exact de la vaccination dans une saison, un endroit ou une région géographique devrait être prise en fonction des facteurs épidémiologiques locaux (activité grippale, moment et intensité), des moments opportuns pour la vaccination ainsi que des questions ayant trait aux programmes. Pour obtenir d'autres conseils concernant le moment indiqué pour les programmes de vaccination antigrippale, on peut consulter les médecins hygiénistes locaux. Si l'on juge préférable de donner le vaccin avant le début de la saison grippale, il n'en demeure pas moins qu'il peut être administré jusqu'à la fin de la saison. Les travailleurs de la santé (TS) doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité.

### **Recommended recipients (see Table 1)**

Current influenza vaccines approved for use in Canada are immunogenic, safe and associated with minimal side effects (see Adverse Reactions and Contraindications and Precautions). Influenza vaccine may be administered to anyone  $\geq 6$  months of age without contraindications.

**To reduce the morbidity and mortality associated with influenza, immunization programs should focus on those at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services.** These groups remain the priority for influenza vaccination programs in Canada. However, significant illness and associated societal costs also occur with seasonal influenza in people who may not be considered at high risk of complications (i.e. healthy people aged 2 to 64 years).

### **Personnes pour qui le vaccin est recommandé (voir le tableau 1)**

Les vaccins contre la grippe dont l'usage est actuellement approuvé au Canada sont immunogènes et sûrs, et n'entraînent que des effets secondaires minimes (voir Effets secondaires et Contre-indications et précautions). Le vaccin contre la grippe peut être administré à toute personne de  $\geq 6$  mois pour laquelle il n'existe aucune contre-indication.

**Pour que les programmes d'immunisation puissent réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe, ils doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui fournissent des services communautaires essentiels.** Ces personnes demeurent la cible prioritaire des programmes de vaccination antigrippale au Canada. Toutefois, la grippe saisonnière qui frappe les personnes qui ne sont pas nécessairement considérées comme à risque élevé de complications (personnes en bonne santé âgées de 2 à 64 ans) entraîne également une morbidité et des coûts sociétaux importants.

**Table 1. Recommended recipients of influenza vaccine**

#### **People at high risk of influenza-related complications or more likely to require hospitalization**

- Adults (including pregnant women) and children with the following chronic health conditions:
  - cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis and asthma)
  - diabetes mellitus and other metabolic diseases
  - cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy)
  - renal disease
  - anemia or hemoglobinopathy
  - conditions that compromise the management of respiratory secretions and are associated with an increased risk of aspiration
  - children and adolescents with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid.
- People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.
- People  $\geq 65$  years of age.
- Healthy children 6 to 23 months of age.
- Healthy pregnant women (the risk of influenza-related hospitalization increases with increasing length of gestation; e.g. it is higher in the 3rd than the 2nd trimester).



**People capable of transmitting influenza to those at high risk**

- Health care and other care providers in facilities and community settings who, through their activities, are capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza complications.
- Household contacts (adults and children) of individuals at high risk of influenza-related complications (whether or not the individual at high risk has been immunized):
  - Household contacts of individuals at high risk listed in the section above
  - Household contacts of infants < 6 months of age (who are at high risk of complications from influenza but for whom influenza vaccine is not approved), and
  - Members of a household expecting a newborn during the influenza season.
- Those providing regular child care to children < 24 months of age, whether in or out of the home.
- Those who provide services within closed or relatively closed settings to persons at high risk (e.g. crew on ships).

**Others**

- People who provide essential community services.
- People in direct contact during culling operations with poultry infected with avian influenza.

Note: Healthy persons aged 2 to 64 years without contraindication are also encouraged to receive influenza vaccine even if they are not in one of the aforementioned priority groups.

**Tableau 1. Personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé**

**Personnes à haut risque de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées**

- Adultes (y compris les femmes enceintes) et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes :
  - affections cardiaques ou pulmonaires (notamment la dysplasie broncho-pulmonaire, fibrose kystique et l'asthme);
  - diabète sucré ou autres maladies métaboliques;
  - cancer, immunodéficience, immunodépression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement);
  - néphropathie;
  - anémie ou hémoglobinopathie;
  - affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui sont associées à une augmentation du risque d'aspiration;
  - affections qui nécessitent la prise d'acide acétylsalicylique pendant de longues périodes chez les enfants et les adolescents.
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Personnes de  $\geq 65$  ans.
- Enfants en santé de 6 à 23 mois.
- Femmes enceintes en santé (le risque d'hospitalisation liée à la grippe augmente avec la durée de la gestation; ainsi, il est plus élevé au cours du 3<sup>e</sup> trimestre que du 2<sup>e</sup> trimestre).

**Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé**

- Dispensateurs de soins de santé et d'autres soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, peuvent transmettre la grippe aux sujets à risque élevé de complications liées à la grippe.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) des personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non :
  - contacts familiaux des personnes à risque élevé énumérées dans la section ci-dessus;
  - contacts familiaux des nourrissons de  $< 6$  mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour lesquels aucun vaccin contre la grippe n'a été approuvé);
  - Membres d'un ménage devant donner naissance à un enfant durant la saison grippale.
- Personnes qui gardent régulièrement des enfants de  $< 24$  mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navires).

**Autres:**

- Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.
- Personnes en contact direct, durant les activités d'abattage, avec de la volaille infectée par le virus de l'influenza aviaire.

Remarque : Les personnes en bonne santé de 2 à 64 ans pour lesquelles il n'existe aucune contre-indication sont aussi encouragées à se faire vacciner contre la grippe, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés.

***People at high risk of influenza-related complications or more likely to require hospitalization***

- **Adults (including pregnant women) and children with the following chronic health conditions.** A number of chronic health conditions are associated with increased risk of influenza-related complications and/or lead to exacerbation of the chronic disease. These conditions include cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis and asthma); diabetes mellitus and other metabolic diseases; cancer; immunodeficiency and immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy); renal disease; anemia or hemoglobinopathy; and conditions that compromise the management of respiratory secretions and are associated with an increased risk of aspiration. This category includes children and adolescents (age 6 months to 18 years) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid because of the potential increased risk of Reye syndrome associated with influenza.

- **People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.** Such residents often have one or more chronic medical conditions and live in institutional environments that may facilitate spread of the disease.

- **People  $\geq 65$  years of age.** Admissions attributable to influenza in this age group are estimated at 125 to 228 per 100,000 healthy persons<sup>(21)</sup>, and death rates increase with increasing age<sup>(22)</sup>.

- **Healthy children 6 to 23 months of age.** Children in this age group are at increased risk of influenza-associated hospitalization compared with healthy older children and young adults. Hospitalization is most frequent in those < 2 years of age with rates estimated in a variety of North American studies to be from 90 to 1,000 admissions per 100,000 healthy children<sup>(23,24)</sup>. Risk is greatest in the very young. These rates of hospitalization are similar to or greater than those of persons  $\geq 65$  years of age, although comparison based on days of hospitalization and other severity indicators are not available and differences in the methods and setting for estimating influenza-attributable rates must also be taken into account. Influenza immunization of older children is efficacious<sup>(25,26,27)</sup>, but few trials have specifically included children 6 to 23 months of age. NACI recognizes that both the number of studies and the number of participants in trials of influenza vaccine in children of this age are limited, that there are unanswered questions, including the uncertain efficacy of vaccine in unprimed children who have not had experience with the vaccine or infection and who receive a lower dose per injection than older children, and that there is uncertainty about the cost-effectiveness of routine immunization programs in this age group<sup>(28,29)</sup>. NACI strongly encourages further research regarding these issues. However, on the basis of existing data indicating a high rate

***Personnes à haut risque de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées***

- **Adultes (y compris les femmes enceintes) et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes.** Un certain nombre d'affections chroniques sont associées à un risque accru de complications liées à la grippe ou pourraient entraîner une exacerbation de la maladie chronique. Parmi ces affections figurent les affections cardiaques ou pulmonaires (notamment la dysplasie broncho-pulmonaire, fibrose kystique et l'asthme), le diabète sucré ou d'autres maladies métaboliques, le cancer, l'immunodéficience et l'immunosuppression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement), une néphropathie, une anémie ou une hémoglobinopathie, et toute affection qui compromet l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui est associée à une augmentation du risque d'aspiration. Se classent aussi dans cette catégorie les enfants et les adolescents (de 6 mois à 18 ans) atteints d'une maladie traitée pendant de longues périodes par l'acide acétylsalicylique, en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye à la suite d'une grippe.

- **Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.** Ces sujets présentent souvent au moins un problème de santé chronique, et leur milieu de vie peut être propice à la propagation de la maladie.

- **Personnes de  $\geq 65$  ans.** Le nombre estimatif d'hospitalisations associées à la grippe dans ce groupe d'âge varie de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé<sup>(21)</sup>, et les taux de mortalité augmentent avec l'âge<sup>(22)</sup>.

- **Enfants en santé de 6 à 23 mois.** Les enfants de ce groupe d'âge courent un plus grand risque d'être hospitalisés pour une grippe que les enfants plus âgés et les jeunes adultes bien portants. Selon les estimations découlant de diverses études réalisées en Amérique du Nord, c'est dans les enfants de < 2 ans que les hospitalisations sont les plus fréquentes, pouvant varier de 90 à 1 000 admissions pour 100 000 enfants en santé<sup>(23,24)</sup>. Le risque atteint son sommet chez les très jeunes enfants. Ces taux d'hospitalisation sont semblables ou supérieurs à ceux des personnes de  $\geq 65$  ans, bien qu'aucune comparaison en fonction du nombre de jours d'hospitalisation ou d'autres indicateurs de la gravité n'ait été effectuée. La vaccination antigrippale des enfants plus âgés est efficace<sup>(25,26,27)</sup>, mais peu d'essais ont été menés chez des enfants de 6 à 23 mois. Le CCNI reconnaît que tant le nombre d'études que le nombre de participants aux essais de vaccins contre la grippe chez les enfants de ce groupe d'âge sont faibles. Il reconnaît aussi qu'il reste à trouver des réponses à certaines questions, concernant notamment l'efficacité inconnue du vaccin chez les enfants non sensibilisés n'ayant jamais été vaccinés ou infectés et qui reçoivent une dose plus faible par injection que les autres enfants, de même que l'incertitude concernant le rapport coût-efficacité des programmes de vaccination universels dans ce groupe d'âge<sup>(28,29)</sup>. Le CCNI encourage fortement la réalisation d'autres recherches sur ces sujets. Néanmoins, en raison des données existantes indiquant un taux élevé d'hospitalisations associées à la grippe chez les enfants en santé de < 24 mois, le CCNI recommande l'inclusion des enfants de 6 à



of influenza-associated hospitalization in healthy children < 24 months, NACI recommends the inclusion of children 6 to 23 months of age among high-priority recipients of influenza vaccine.

- **Pregnant women.** Women with the chronic health conditions indicated in Table 1 have a high risk of complications associated with influenza and are recommended by NACI as a high-priority group for immunization at any stage of pregnancy<sup>(30,33)</sup>.

Several studies have described influenza-related risk in healthy pregnant women<sup>(34,36)</sup>. Since surrogate outcomes for influenza (e.g. hospitalization for ILI and respiratory or cardiopulmonary outcomes) rather than laboratory-confirmed influenza have been reported, it is difficult to know the true influenza-attributable risk. In some studies it is also difficult to assess the contribution of underlying comorbidities since these are not always separately presented. More evaluation of the impact of seasonal influenza on the healthy pregnant woman and her fetus would be helpful.

All studies that have stratified analysis according to gestational age show that influenza-related risk is not evenly distributed across all trimesters of pregnancy<sup>(37,39)</sup>. In these studies, the rate of influenza-related hospitalization is not significantly increased during the first trimester of healthy pregnancy but, rather, increases later in pregnancy, being highest in the third trimester<sup>(37,39)</sup>. In Neuzil et al.'s frequently cited 1997 publication spanning almost 20 influenza seasons, the risk of cardiopulmonary hospitalization during the influenza season rose significantly above the non-pregnant rate only beyond 21 weeks' gestation<sup>(37)</sup>. Dodds et al. (Canada) and Neuzil et al. (U.S.) reported excess influenza-related hospitalization rates of 40 and 100 per 100,000 women-months respectively in the third trimester, comparable to non-pregnant adults with comorbidities<sup>(37,38)</sup>. Differences in the methods and setting for estimating influenza-attributable rates should be taken into account in making these comparisons.

The most robust epidemiologic evidence for increased influenza-related fatality in pregnancy comes from the major antigenic shifts of the 1918 and, to a lesser extent, the 1957 pandemics. Increased maternal mortality during subsequent antigenic shifts in 1968 and 1976 has not been described. With the exception of case reports and a single ecologic study in a single season in Great Britain<sup>(40)</sup>, epidemiologic evidence has not shown increased maternal mortality associated with seasonal influenza<sup>(34,37,41-44)</sup>.

23 mois parmi les personnes qui doivent recevoir en priorité le vaccin contre la grippe.

- **Femmes enceintes.** Les femmes enceintes atteintes d'une affection chronique mentionnée au tableau 1 courent un plus grand risque de complications liées à la grippe, et le CCNI recommande de les considérer comme un groupe devant recevoir en priorité le vaccin à n'importe quel stade de la grossesse<sup>(30,33)</sup>.

Plusieurs études concluent à un risque lié à la grippe chez les femmes enceintes en santé<sup>(34,36)</sup>. Comme des critères de substitution de la grippe (p. ex., hospitalisation en raison d'un syndrome grippal et affections respiratoires ou cardio-pulmonaires) plutôt que la grippe confirmée en laboratoire ont été déclarés, il est difficile de connaître le véritable risque attribuable à la grippe. Dans certaines études, il est également difficile d'évaluer la part attribuable aux affections sous-jacentes, étant donné qu'elles ne sont pas toujours présentées séparément. Il serait utile d'évaluer plus avant les conséquences de la grippe saisonnière sur les femmes enceintes en bonne santé et leur fœtus.

Toutes les études comportant une analyse stratifiée selon l'âge gestationnel montrent que le risque lié à la grippe n'est pas distribué également dans tous les trimestres de grossesse<sup>(37,39)</sup>. Dans ces études, le taux d'hospitalisations associées à la grippe n'augmente pas de façon significative au cours du premier trimestre d'une grossesse normale, mais s'accroît plutôt plus tard durant la grossesse, le taux le plus élevé étant atteint durant le troisième trimestre<sup>(37,39)</sup>. Dans l'article fréquemment cité de Neuzil et coll. publié en 1997 qui porte sur près de 20 saisons grippales, le risque d'hospitalisation pour une affection cardio-pulmonaire durant la saison grippale n'augmentait significativement au-delà du taux chez les femmes non enceintes qu'après la 21<sup>e</sup> semaine de gestation<sup>(37)</sup>. Dodds et coll. (Canada) et Neuzil et coll. (É.-U.) ont fait état de taux excédentaires d'hospitalisations associées à la grippe de 40 et 100 pour 100 000 femmes-mois, respectivement, durant le troisième trimestre, comparativement à des personnes adultes non enceintes atteintes d'une affection concomitante<sup>(37,38)</sup>. Les différences de méthode et contexte pour estimer les taux attribuables à la grippe doivent être considérés pour faire ces comparaisons.

Les données épidémiologiques les plus solides relativement à un accroissement du taux de létalité lié à la grippe durant la grossesse découlent des dérives antigéniques majeures observées durant la pandémie de 1918 et, dans une moindre mesure, la pandémie de 1957. Aucune hausse de la mortalité maternelle par suite des dérives antigéniques de 1968 et 1976 n'a été décrite. À l'exception des rapports de cas et d'une seule étude écolologique menée en Grande-Bretagne durant une seule saison<sup>(40)</sup>, les données épidémiologiques n'ont montré aucune hausse de la mortalité maternelle associée à la grippe saisonnière<sup>(34,37,41-44)</sup>.

The antibody response to TIV in pregnant women is not expected to differ from that of non-pregnant persons, although there are no randomized controlled trials of TIV efficacy in pregnancy, and evidence from other epidemiologic designs is similarly limited<sup>(34,45,46)</sup>. Transplacental passage of maternal antibody is hypothesized to potentially protect the newborn, but epidemiologic studies to assess this have been inconclusive to date<sup>(34,47)</sup>.

Passive surveillance has not identified concern related to serious adverse events following influenza immunization in pregnant women. Active studies to date have not shown evidence of harm to the mother or fetus associated with influenza immunization, but cumulative sample size to date has been small, especially during the first trimester<sup>(45,46,48-52)</sup>. Further systematic evaluation would thus be informative.

Serious maternal morbidity (namely hospitalization) during seasonal influenza supports a recommendation for the immunization of healthy pregnant women, since rates of influenza-associated hospitalization increase with increasing length of gestation after the first trimester.

***People capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza-related complications or hospitalization***

People who are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk should receive annual vaccination, regardless of whether the high-risk person(s) has (have) been immunized. Immunization of care providers decreases their own risk of illness, as well as of death and other serious outcomes among the patients for whom they care<sup>(53,58)</sup>. Immunization of care providers and residents is associated with decreased risk of ILI outbreaks<sup>(59)</sup>. Individuals who are more likely to transmit influenza to those at risk of medical complications or hospitalization due to influenza include the following:

- **Health care and other care providers in facilities and community settings.** This group includes regular visitors, emergency response workers, those who have contact with residents of continuing care facilities or residences, those who provide home care for persons in high-risk groups, and students of related health care services.

- **Household contacts (adults and children) of individuals at high risk of influenza complications, whether or not the individual at high risk has been immunized.** These individuals include household contacts of individuals at high risk of influenza-related complications or hospitalization, as listed earlier, household contacts of infants < 6 months of age (who are at high risk of complications from influenza but for whom influenza vaccine is not approved) and members of a household expecting a newborn during the influenza season.

La production d'anticorps contre le VTI chez les femmes enceintes ne devrait pas différer de celle des personnes non enceintes, bien qu'aucun essai comparatif randomisé visant à déterminer l'efficacité du VTI chez les femmes enceintes n'ait été mené et que les données provenant d'autres types d'études épidémiologiques soient également peu nombreuses<sup>(34,45,46)</sup>. On présume que le passage transplacentaire des anticorps maternels devrait protéger le nouveau-né, mais les études épidémiologiques visant à confirmer cette hypothèse n'ont pas donné de résultats concluants à ce jour<sup>(34,47)</sup>.

La surveillance passive n'a permis de mettre en lumière aucune inquiétude liée à des effets secondaires graves après la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes. À ce jour, les études en cours n'ont révélé aucun effet indésirable chez la mère ou le fœtus associé à la vaccination antigrippale. Cependant, la taille de l'échantillon cumulatif à ce jour est faible, spécialement durant le premier trimestre de gestation<sup>(45,46,48-52)</sup>. Des évaluations systématiques plus poussées permettraient d'enrichir les connaissances à ce sujet.

La morbidité maternelle grave (hospitalisation) durant la saison grippale justifie une recommandation en faveur de la vaccination des femmes enceintes en santé, étant donné que les taux d'hospitalisations associées à la grippe augmentent avec la durée de la gestation après le premier trimestre.

***Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe ou d'hospitalisation***

Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que ces sujets aient été vaccinés ou non. La vaccination des dispensateurs de soins diminue leur propre risque de maladie ainsi que le risque de décès ou d'autres conséquences graves de la grippe chez leurs patients<sup>(53,58)</sup>. L'immunisation des dispensateurs de soins et des résidents est liée à une diminution du risque d'éclotions de syndrome grippal<sup>(59)</sup>. Au nombre des personnes les plus susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications médicales ou d'hospitalisation figurent :

- **les dispensateurs de soins de santé et d'autres soins dans des établissements et en milieux communautaires.** Ce groupe comprend les visiteurs réguliers, le personnel d'urgence, les personnes qui ont des contacts avec des résidents d'établissements ou de résidences de soins de longue durée, les personnes qui dispensent des soins à domicile à des sujets appartenant à un groupe à risque élevé et les étudiants des services de santé connexes;

- **les contacts familiaux (adultes et enfants) des personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non.** Citons entre autres les contacts familiaux des personnes à risque élevé de complications ou d'hospitalisations liées à la grippe (déjà mentionnés), les contacts familiaux des nourrissons de < 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour lesquels aucun vaccin contre la grippe n'a été approuvé) et les membres d'un ménage devant donner naissance à un enfant durant la saison grippale;

Those providing regular child care to children < 24 months of age whether in or out of the home.

- Those who provide services within closed or relatively closed settings to persons at high risk (e.g. crew on ships).

#### *Others*

- **People who provide essential community services.** Vaccination for these individuals should be encouraged in order to minimize the disruption of routine activities during annual epidemics. Employers and their employees should consider yearly influenza immunization for healthy working adults, as this has been shown to decrease work absenteeism due to respiratory and other illnesses.
- **People in direct contact during culling operations with poultry infected with avian influenza.** These individuals may be at increased risk of avian influenza infection because of exposure during the culling operation<sup>(60-63)</sup>. Influenza immunization on a yearly basis for these workers has been recommended in some countries<sup>(64)</sup> and provinces with the theoretical rationale that it may prevent the infection of these individuals with human influenza strains and thus reduce the potential for human-avian reassortment of genes should such workers become coinfecting with avian influenza<sup>(65)</sup>. Direct involvement may be defined as sufficient contact with infected poultry to allow transmission of avian virus to the exposed person. The relevant individuals include those performing the cull, as well as others who may be directly exposed to the avian virus, such as supervising veterinarians and inspectors. Those who are immunized with influenza vaccine just before exposure to avian influenza will not produce protective antibodies against the human vaccine strains for approximately 14 days. Antiviral prophylaxis should be used for at least that interval in order to prevent infection with either avian or human influenza during the culling operation. For further information on human health issues related to domestic avian influenza outbreaks see the PHAC guidance at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index.html> (see also the section entitled Prophylactic use of Antivirals).

#### *Further comments regarding influenza immunization*

##### **Immunization of healthy persons 2 to 64 years of age.**

Individuals in this age group should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups. Systematic reviews of randomized controlled trials in healthy children and adults show that inactivated influenza vaccine is about 70% to 90% effective in preventing laboratory-confirmed influenza infection<sup>(25, 27, 66, 67)</sup>. A recent meta-analysis of randomized-controlled-trials since 1966 found a vaccine efficacy in young adults of 80% (95% confidence interval [CI] 56% to 91%) against laboratory-confirmed influenza when measured during select seasons of vaccine match and 50% (95% CI 27% to 65%) during select

- les personnes qui gardent régulièrement des enfants de < 24 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur;

- les personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navires).

#### *Autres*

- **Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.** On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin que leurs activités habituelles soient le moins perturbées possible durant les épidémies annuelles. Les employeurs et leurs employés adultes en bonne santé devraient envisager la vaccination annuelle, car il a été établi qu'elle contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres maladies.
- **Personnes en contact direct, durant les activités d'abattage, avec de la volaille infectée par le virus de l'influenza aviaire.** Ces personnes peuvent courir un plus grand risque de grippe aviaire à cause de leur exposition durant les activités d'abattage<sup>(60-63)</sup>. Dans certains pays<sup>(64)</sup> et certaines provinces, on recommande la vaccination annuelle contre la grippe de ces travailleurs en invoquant le fait qu'en théorie, elle pourrait prévenir l'infection de ces personnes par des souches du virus de l'influenza humaine, réduisant ainsi le risque de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire advenant une coinfection par le virus de l'influenza aviaire<sup>(65)</sup>. On peut définir le contact direct comme un contact suffisant avec la volaille infectée pour que le virus aviaire puisse se transmettre à la personne exposée. Sont en contact direct les personnes qui effectuent l'abattage de même que d'autres personnes qui peuvent être exposées directement au virus aviaire, comme les vétérinaires qui supervisent l'opération et les inspecteurs. Les anticorps protecteurs contre les souches du virus humain contenues dans le vaccin n'apparaissent pas avant 14 jours, environ; les personnes vaccinées juste avant leur exposition à la grippe aviaire n'auront donc pas encore produit d'anticorps. Une prophylaxie antivirale au moins pendant cet intervalle devrait être utilisée pour prévenir l'infection par les virus de l'influenza aviaire ou humaine durant l'abattage. Pour de plus amples renseignements concernant les problèmes de santé humaine liés aux éclosions nationales de l'influenza aviaire, prière de consulter le document d'information de l'ASPC à l'adresse suivante : [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index\\_f.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index_f.html) (voir également la section intitulée Usage prophylactique d'agents antiviraux).

#### *Autres commentaires concernant l'immunisation contre la grippe*

##### **Immunisation des personnes en santé de 2 à 64 ans.**

Il faudrait encourager toute personne dans ce groupe d'âge à se faire vacciner, même si elle n'appartient pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés. D'après des analyses systématiques des essais comparatifs randomisés effectués chez des enfants et des adultes en bonne santé, le vaccin inactivé contre la grippe peut prévenir de 70 % à 90 %, environ, des infections grippales confirmées en laboratoire<sup>(25, 27, 66, 67)</sup>. Une récente méta-analyse des essais comparatifs randomisés menés depuis 1966 a révélé que chez les jeunes adultes, l'efficacité du vaccin était de 80 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 56 % à 91 %) contre la grippe confirmée en laboratoire lorsque cette efficacité était mesurée pour certaines saisons durant lesquelles



seasons of vaccine mismatch to circulating virus, although the amount of protection conferred is anticipated to vary with the degree of mismatch, the mix of circulating viruses and other factors<sup>(67)</sup>.

In the U.S., the American Academy of Family Physicians and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommend routine annual influenza vaccination of adults  $\geq 50$  years of age. The prevalence of high risk conditions increases at 50 years of age, while the influenza immunization rate among U.S. adults with high-risk chronic medical conditions in this age group has been low. Age-based influenza guidelines may be more successful in reaching individuals with chronic medical conditions; in one analysis this approach has been considered cost-effective<sup>(68)</sup>.

In 2004 the ACIP in the U.S. recommended annual influenza immunization for children 6 to 23 months of age and their household contacts, and in 2006 extended this to include children 24 to 59 months of age<sup>(69,70)</sup> on the basis of their increased risk of influenza-related clinic and emergency department visits. In February 2008, the ACIP also recommended annual vaccination for all children age 5 to 18 years beginning in the 2008-2009 influenza season if feasible, and no later than during the 2009-2010 influenza season on the basis of: (1) impact of influenza on school-age children and their household contacts (school absenteeism, antibiotic use, medical visits, parental work loss), (2) desire to improve coverage for high risk children and (3) potential for indirect protection extended to persons who have close contact with children and for reduced overall transmission within communities, given sufficient vaccination coverage<sup>(71)</sup>. Epidemiologic evidence related to the latter rationale has varied and is mostly ecologic in nature.

Before making recommendations that may influence immunization programs nationally, NACI is committed to careful systematic review of the required and available evidence and interpretation in the context of goals and objectives previously established in Canada by a consensus process<sup>(19)</sup>. As with other new vaccines, this process will be followed in considering population-based indications for expansion of influenza immunization programs. A summary of that analysis in relation to pediatric or other program expansion will be made available when concluded. Until then, NACI continues to encourage influenza vaccine for all Canadians.

- **Travellers.** Travellers with a chronic health condition or other factors that would make them recommended recipients of influenza vaccine should be immunized as previously discussed (Table 1), and healthy persons are also encouraged to receive vaccine as outlined earlier. Vaccine products/formulations prepared specifically for use in the Southern Hemisphere are not currently available in Canada, and the

le vaccin concordait avec les virus en circulation; l'efficacité était de 50 % (IC à 95 % : 27 % à 65 %) pour certaines saisons durant lesquelles le vaccin ne concordait pas avec les virus en circulation, bien qu'on s'attende à ce que le degré de protection conféré varie selon le degré de discordance, le mélange des virus en circulation et d'autres facteurs<sup>(67)</sup>.

Aux É.-U., l'American Academy of Family Physicians et l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommandent la vaccination antigrippale annuelle systématique des adultes de  $\geq 50$  ans. La prévalence des affections à risque élevé augmente à partir de 50 ans, alors que le taux de vaccination antigrippale des Américains de ce groupe d'âge atteints d'affections chroniques à risque élevé est faible. Des lignes directrices fondées sur l'âge permettraient peut-être mieux d'atteindre les personnes présentant une affection médicale chronique à risque élevé; une analyse réalisée à ce sujet a permis de conclure que cette approche était rentable<sup>(68)</sup>.

En 2004, l'ACIP des É.-U. a recommandé de vacciner chaque année les enfants de 6 à 23 mois et leurs contacts familiaux. En 2006, ils ont inclus les enfants de 24 à 59 mois<sup>(69,70)</sup>, parce que la probabilité de consultation aux urgences ou dans un service de consultations externes à cause de la grippe est plus élevée dans ce groupe d'âge. En février 2008, l'ACIP a aussi recommandé la vaccination annuelle de tous les enfants de 5 à 18 ans à partir de la saison grippale 2008-2009, si possible, ou au plus tard au cours de la saison 2009-2010 pour les motifs suivants : 1) les conséquences de la grippe sur les enfants d'âge scolaire et contacts familiaux (absentéisme scolaire, prise d'antibiotiques, rendez-vous chez le médecin, journées de travail perdues pour les parents); 2) le désir d'augmenter la couverture vaccinale des enfants à risque élevé; et 3) la possibilité d'une protection indirecte des personnes ayant des contacts étroits avec des enfants et la réduction possible de la transmission globale au sein des collectivités si la couverture vaccinale est suffisante<sup>(71)</sup>. Les données épidémiologiques concernant ce dernier motif varient et sont surtout de nature écologique.

Avant de formuler des recommandations qui pourraient modifier les programmes d'immunisation à l'échelle nationale, le CCNI souhaite procéder à un examen systématique soigné des données requises et des données disponibles et les interpréter dans le contexte des buts et des objectifs déjà établis par consensus au Canada.<sup>(19)</sup> Comme c'est le cas avec d'autres nouveaux vaccins, ce processus sera suivi pour déterminer s'il y a lieu d'étendre les programmes de vaccination antigrippale à d'autres groupes dans la population. Le résumé final de cette analyse concernant l'extension des programmes de vaccination des enfants ou d'autres groupes sera rendu public. D'ici là, le CCNI continue d'encourager la vaccination antigrippale chez tous les Canadiens.

- **Voyageurs.** Les voyageurs atteints de certaines affections chroniques ou présentant d'autres facteurs qui en feraient des personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé devraient être immunisés, comme il a été mentionné plus haut (tableau 1). Les personnes en santé sont aussi encouragées à recevoir le vaccin, comme il a déjà été mentionné. Les formulations ou produits vaccinaux préparés expressément pour l'hémisphère Sud ne sont pas

extent to which recommended vaccine components for the Southern Hemisphere may overlap with those in available Canadian formulations will vary. For further information on advising travellers about influenza prevention, the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) statement should be consulted (available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05pdf/acs-dec3102.pdf>)<sup>(72)</sup>.

### Immunogenicity and efficacy

Intramuscular administration of inactivated influenza vaccine results in the production of circulating IgG antibodies to the viral hemagglutinin and neuraminidase, as well as a more limited cytotoxic T lymphocyte response. Both humoral and cell-mediated responses are thought to play a role in immunity to influenza. The antibody response after vaccination depends on several factors, including the age of the recipient, prior and subsequent exposure to antigens and the presence of immunodeficiency states. Humoral antibody levels, which correlate with vaccine protection, are generally achieved 2 weeks after immunization. Because influenza viruses change over time, immunity conferred in one season will not reliably prevent infection by an antigenically drifted strain. For this reason the antigenic components of each year's vaccine change, and annual immunization is recommended.

Repeated annual administration of influenza vaccine has not been demonstrated to impair the immune response of the recipient to influenza virus. Multiple studies show that influenza vaccine is efficacious, with higher efficacy demonstrated against laboratory-confirmed influenza than clinically defined outcomes without laboratory confirmation<sup>(73)</sup>. With a good match, influenza vaccination has been shown to prevent influenza illness in approximately 70% to 90% of healthy children and adults<sup>(25,27,66,67)</sup>. Recent meta-analysis identified vaccine efficacy of 50% (95% CI 27% to 65%) during select seasons of vaccine mismatch, although mismatch is a relative term and the amount of cross-protection is expected to vary<sup>(67,74,75)</sup>. Systematic reviews have also demonstrated that influenza vaccine decreases the incidence of pneumonia, hospital admission and death in the elderly<sup>(76,77)</sup> and reduces exacerbations in persons with chronic obstructive pulmonary disease<sup>(78)</sup>. In observational studies immunization reduces the number of physician visits, hospitalization and death in high-risk persons < 65 years of age<sup>(79)</sup>, reduces hospitalizations for cardiac disease and stroke in the elderly<sup>(80)</sup>, and reduces hospitalization and deaths in persons with diabetes mellitus<sup>(81)</sup>. The need for caution has recently been expressed in the interpretation of observational studies that use non-specific clinical outcomes and that do not take into account differences in health-related behaviors<sup>(82,87)</sup>. Studies that assess vaccine protection against laboratory-confirmed influenza and its serious complications are needed.

disponibles actuellement au Canada, et le degré auquel les composants recommandés du vaccin destiné à l'hémisphère Sud pourraient correspondre à ceux des formulations canadiennes disponibles varie. Pour de plus amples renseignements sur les conseils aux voyageurs concernant la prévention de la grippe, prière de consulter la déclaration du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05pdf/acs-dec3102.pdf>)<sup>(72)</sup>.

### Immunogénicité et efficacité

L'administration intramusculaire du vaccin inactivé contre la grippe entraîne la production d'anticorps de type IgG circulants dirigés contre l'hémagglutinine et la neuraminidase virales ainsi qu'une réponse plus limitée des lymphocytes T cytotoxiques. On croit que les réponses humorale et à médiation cellulaire jouent toutes deux un rôle dans l'immunité contre la grippe. La production des anticorps après la vaccination dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge de la personne vaccinée, son exposition antérieure et postérieure aux antigènes et la présence éventuelle d'une immunodéficience. Les taux d'anticorps, qui sont corrélés à la protection vaccinale, atteignent généralement leur sommet 2 semaines après la vaccination. Comme les virus de l'influenza changent au fil du temps, on ne peut s'attendre à ce que l'immunité conférée au cours d'une saison empêche l'infection par une souche ayant subi une dérive antigénique. C'est pourquoi les composants antigéniques des vaccins changent d'une année à l'autre d'où l'importance de la vaccination annuelle.

Rien n'indique que l'administration annuelle répétée du vaccin antigrippal nuise à la réponse immunitaire contre le virus de l'influenza. De nombreuses études montrent que le vaccin antigrippal est efficace, davantage contre la grippe confirmée en laboratoire que contre la maladie conforme à une définition clinique, mais non confirmée en laboratoire<sup>(73)</sup>. Lorsque la concordance est bonne, le vaccin antigrippal peut prévenir la grippe chez environ 70 % à 90 % des enfants et des adultes en bonne santé<sup>(25,27,66,67)</sup>. Une méta-analyse récente a permis de déterminer que le vaccin antigrippal était efficace à 50 % (IC à 95 % : 27 % à 65 %) durant certaines saisons où il y avait discordance entre le vaccin et les souches en circulation, bien que le terme discordance soit relatif et qu'on s'attende à ce que le degré de protection croisée varie<sup>(67,74,75)</sup>. Il ressort également d'études systématiques que le vaccin antigrippal entraîne une baisse de l'incidence de la pneumonie, des hospitalisations et de la mortalité chez les personnes âgées<sup>(76,77)</sup> et qu'elle atténue les exacerbations de la maladie pulmonaire obstructive chronique chez les sujets qui en sont atteints<sup>(78)</sup>. Selon des études d'observation, l'immunisation est associée à une diminution du nombre de consultations chez le médecin, d'hospitalisations et de décès chez les personnes à haut risque de < 65 ans<sup>(79)</sup>, d'hospitalisations consécutives à une cardiopathie ou à un accident vasculaire cérébral chez les personnes âgées<sup>(80)</sup>, et d'hospitalisations et de décès chez les personnes atteintes de diabète sucré<sup>(81)</sup>. On a récemment souligné la nécessité d'user de prudence lorsqu'on interprète les résultats des études d'observation qui sont basées sur des résultats cliniques non spécifiques et qui ne tiennent pas compte des différences dans les comportements liés à la santé<sup>(82,87)</sup>. Il serait nécessaire de mener des études pour évaluer la protection que confère le vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire et ses complications graves.

The first time that children < 9 years of age receive influenza immunization, a two-dose schedule is required (Table 2)<sup>(88-90)</sup>.

Allison et al. assessed vaccine effectiveness against outpatient visits for ILI for the period 1 November to 31 December, 2003, among children 6 to 21 months of age given two separate-season (fall 2002 + fall 2003) versus two same-season (fall 2003 + fall 2003) doses of TIV (no change in vaccine components between study years). Vaccine effectiveness against ILI of 62% (95% CI 49% to 72%) and 82% (95% CI 77% to 86%) were recorded for the separate-season and same-season schedules respectively<sup>(91)</sup>. Although significantly different from each other, these vaccine effectiveness estimates are high given the non-specific clinical outcome that was used (ILI) and given that the vaccine was suboptimally matched to circulating virus in 2003-2004. Results from this study are therefore difficult to interpret in relation to same-versus separate-season scheduling of two-dose immunization.

Englund et al. conducted a randomized study of children 6 to 23 months of age comparing a two-dose TIV schedule given during separate seasons with two doses given during the same season. The authors reported similar immunogenicity whether two doses were given in the same or separate seasons without a change in vaccine formulation between seasons<sup>(92)</sup>. In a non-randomized trial, the same group<sup>(93)</sup> compared a two-dose TIV schedule in children 6 to 23 months of age during another separate-season (Group 1: fall 2003 + fall 2004) versus same-season (Group 2: fall 2004 + fall 2004) design. Seroprotection rates were not significantly different between the two schedules for the H3N2 (minor vaccine strain change) and H1N1 (no vaccine change) components<sup>(93)</sup>. However, 27% of healthy infants/toddlers in Group 1 had a seroprotective antibody response to the 2004-2005 influenza B component compared with 86% in Group 2. There was a major antigenic (lineage) change in the B component of the TIV vaccine between the 2003-2004 (B/Victoria) and 2004-2005 (B/Yamagata) vaccine formulations. In a randomized trial involving children 6 to 23 months of age by the same research group (Walter et al.) and using the same 2003-2004 and 2004-2005 vaccine formulations, similar findings were reported<sup>(94)</sup>. In the 2007-2008 NACI influenza statement these immunogenicity data were interpreted in relation to whether doses were given in the same versus separate seasons. Another interpretation, however, is that children 6 to 23 months of age immunized against one B lineage may not be adequately primed to respond to a single dose of the other B lineage. On the basis of the sum total of evidence, NACI gives more weight to the latter interpretation, but further evaluation is required.

Les enfants de < 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir deux doses du vaccin antigrippal (tableau 2)<sup>(88-90)</sup>.

Allison et coll. ont évalué l'efficacité du vaccin en se basant sur les consultations externes pour un syndrome grippal durant la période du 1<sup>er</sup> novembre au 31 décembre 2003 chez des enfants de 6 à 21 mois ayant reçu une dose de VTI au cours de deux saisons distinctes (automne 2002 + automne 2003) et chez d'autres enfants du même groupe d'âge ayant reçu deux doses de VTI la même saison (automne 2003 + automne 2003) (composants vaccinaux inchangés les deux années de cette étude). L'efficacité vaccinale contre le syndrome grippal a été de 62 % (IC à 95 % : 49 % à 72 %) et de 82 % (IC à 95 % : 77 % à 86 %), respectivement, pour les doses reçues au cours de deux saisons distinctes et durant la même saison<sup>(91)</sup>. Bien que la différence entre ces deux résultats soit significative, ces estimations de l'efficacité vaccinale sont élevées si l'on considère le résultat clinique non spécifique qui a été utilisé (syndrome grippal) et le fait que la concordance entre le vaccin et les virus circulants en 2003-2004 était sous-optimale. Les résultats de cette étude portant sur le calendrier de vaccination de deux doses sont donc difficiles à interpréter lorsque l'on se rapporte à la vaccination la même saison ou des saisons différentes.

Englund et coll. ont mené une étude randomisée auprès d'enfants de 6 à 23 mois afin de comparer l'efficacité de deux schémas posologiques : l'administration d'une dose de VTI deux saisons différentes (deux doses au total) et l'administration de deux doses la même saison. Selon les auteurs, l'immunogénicité était comparable que les deux doses aient été administrées la même saison ou deux saisons différentes sans qu'il y ait modification de la formulation vaccinale les deux saisons<sup>(92)</sup>. Lors d'un essai non randomisé, les mêmes auteurs<sup>(93)</sup> ont comparé l'administration de deux doses de VTI à des enfants de 6 à 23 mois au cours de deux saisons différentes (groupe 1 : automne 2003 + automne 2004) ou la même saison (groupe 2 : automne 2004 + automne 2004). Les taux de séroprotection contre le composant H3N2 (modification mineure de la souche vaccinale) et le composant H1N1 (aucune modification du vaccin) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes<sup>(93)</sup>. Cependant, 27 % des nourrissons et bambins du groupe 1 avaient un taux d'anticorps qui assurait une séroprotection contre le composant B du vaccin 2004-2005 comparativement à 86 % dans le groupe 2. Les formulations vaccinales ont subi un changement antigénique (lignée) majeur du composant B du VTI entre 2003-2004 (B/Victoria) et 2004-2005 (B/Yamagata). Lors d'un essai randomisé mené auprès d'enfants de 6 à 23 mois par le même groupe de chercheurs (Walter et coll.) au moyen des mêmes formulations vaccinales de 2003-2004 et 2004-2005, des résultats similaires ont été obtenus<sup>(94)</sup>. Dans la déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2007-2008 du CCNI, ces données sur l'immunogénicité ont été interprétées selon que les doses avaient été données la même saison ou des saisons différentes. Ces données peuvent cependant être interprétées différemment : les enfants de 6 à 23 mois immunisés contre une lignée B pourraient ne pas être assez sensibilisés pour répondre à une seule dose de l'autre lignée B. Après avoir pris en considération l'ensemble des données, le CCNI penche en faveur de cette dernière interprétation, mais estime qu'une évaluation plus poussée est nécessaire.



NACI thus continues to recommend two doses of TIV for all previously unvaccinated children who are < 9 years of age and receiving TIV for the first time. Because they are less likely to have had prior priming exposure to influenza virus and because they receive a lower per-injection dose of TIV, special effort is warranted to ensure that a two-dose schedule is followed for previously unvaccinated children 6 to 23 months of age. While data require further corroboration, recent studies suggest that when there is a major antigenic (B lineage) change in vaccine component (B/Victoria versus B/Yamagata) between sequential seasons, two doses may need to be considered in the second season for children 6 to 23 months of age<sup>(93,94)</sup>. Studies to assess the extent to which this may also apply to older children are needed. Pending further evidence, eligible children < 9 years of age who have properly received one or more doses of TIV in the past are recommended to receive one dose per season thereafter. Readers should note that this is a change from the 2007-2008 NACI influenza statement<sup>(33)</sup>. NACI encourages further research in this area, especially with respect to response to the B component.

Vaccine efficacy may be lower in certain populations (e.g. the immunocompromised, the elderly) than in healthy adults. However, the possibility of lower efficacy should not prevent immunization in those at high risk of influenza-associated morbidity, since protection is still likely to occur. Influenza vaccination can induce protective antibody levels in a substantial proportion of immunosuppressed adults and children, including transplant recipients, those with proliferative diseases of the hematopoietic and lymphatic systems, and HIV-infected patients. Two studies show that administration of a second dose of influenza vaccine in elderly individuals or other individuals who may have an altered immune response does not boost immunity<sup>(95,96)</sup>.

### **Administration of influenza vaccine: dosage and schedule**

The recommended dosage schedule and type of influenza vaccine are presented in Table 2. Influenza vaccines in Canada are available as inactivated split-virus or inactivated subunit preparations. Two products (Vaxigrip®, Fluviral S/F®) are split-virus vaccines that are treated with an organic solvent to remove surface glycoproteins, producing a split virus resulting in reduced vaccine reactogenicity. Influvac™ is a surface antigen, trivalent, inactivated subunit vaccine, which is currently approved for use in persons ≥ 18 years of age. For all TIV formulations, each 0.5 mL dose of vaccine contains 15 µg of hemagglutinin of each antigen.

**Immunization with currently available influenza vaccines is not recommended for infants < 6 months of age.** Influenza vaccine should be administered intramuscularly. The deltoid muscle is the recommended site in adults and

Le CCNI recommande donc toujours l'administration de deux doses de VTI à tous les enfants de < 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe et reçoivent donc le VTI pour la première fois. Comme il est moins probable que les enfants de 6 à 23 mois n'ayant jamais été vaccinés aient déjà été sensibilisés au virus de l'influenza par suite d'une exposition et parce qu'ils reçoivent une plus faible dose de VTI par injection, il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour s'assurer que deux doses leur sont administrées. Bien que les résultats doivent être corroborés, des études récentes laissent croire que lorsque le composant vaccinal fait l'objet d'une modification antigénique (lignée B) majeure entre des saisons qui se suivent (B/Victoria par rapport à B/Yamagata), il faudrait peut-être envisager d'administrer deux doses aux enfants de 6 à 23 mois la deuxième saison<sup>(93,94)</sup>. D'autres études seront nécessaires pour déterminer dans quelle mesure il y a lieu d'appliquer cette conclusion aux enfants plus vieux. Jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, les enfants admissibles de < 9 ans auxquels on a administré adéquatement une dose ou plus de VTI dans le passé devraient recevoir une dose par saison les années suivantes. Le lecteur doit noter qu'il s'agit d'un changement par rapport à la déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2007-2008 du CCNI<sup>(33)</sup>. Ce dernier encourage la recherche dans ce domaine, en particulier concernant la réponse au composant B.

Le vaccin peut être moins efficace dans certaines populations (p. ex., personnes immunodéprimées, personnes âgées) que chez les adultes bien portants. Toutefois, cette possibilité ne devrait pas empêcher la vaccination des personnes à risque élevé de morbidité associée à la grippe, puisqu'il est probable qu'elles seront tout de même protégées. La vaccination antigrippale peut induire la production d'anticorps à un taux protecteur chez une bonne partie des adultes et des enfants immunodéprimés, notamment chez les greffés, les personnes atteintes d'une maladie proliférative des systèmes hématopoïétique ou lymphatique et les personnes infectées par le VIH. Si l'on en croit deux études, l'administration d'une deuxième dose du vaccin antigrippal chez les personnes âgées ou d'autres personnes dont la réponse immunitaire pourrait être faible n'a pas pour effet de stimuler l'immunité<sup>(95,96)</sup>.

### **Administration du vaccin antigrippal : posologie**

La posologie et le type de vaccin antigrippal recommandés sont présentés au tableau 2. Les vaccins antigrippaux offerts au Canada sont des vaccins à virion fragmenté ou sous-unitaires inactivés. Deux produits (Vaxigrip<sup>MD</sup>, Fluviral S/F<sup>MD</sup>) sont des vaccins à virion fragmenté qu'on a traités à l'aide d'un solvant organique afin d'éliminer les glycoprotéines de surface et de réduire ainsi la réactogénicité du vaccin. Influvac<sup>MC</sup> est un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé qui contient des antigènes de surface du virus de l'influenza et dont l'utilisation est actuellement approuvée chez les personnes de ≥ 18 ans. Dans toutes les formulations de VTI, chaque dose de 0,5 mL du vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine de chaque antigène.

**L'administration des vaccins antigrippaux actuellement disponibles n'est pas recommandée chez les nourrissons de < 6 mois.** L'administration intramusculaire est privilégiée. On recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde chez les adultes et les enfants

children  $\geq 12$  months of age. The anterolateral thigh is the recommended site in infants between 6 and 12 months of age.

de  $\geq 12$  mois et dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons de 6 à 12 mois.

**Table 2. Recommended influenza vaccine dosage, by age, for the 2008-2009 season**

Age	Vaccine type	Dose (mL)	No. of doses
6-35 months	split-virus	0.25	1 or 2*
3-8 years	split-virus	0.5	1 or 2*
$\geq 9$ years	split-virus	0.5	1
$\geq 18$ years	subunit, or split virus	0.5	1

**Tableau 2. Posologie recommandée pour le vaccin contre la grippe, selon l'âge, pour la saison 2008-2009**

Âge	Type de vaccin	Dose (mL)	N <sup>bre</sup> de doses
6-35 mois	virion fragmenté	0,25	1 ou 2*
3-8 ans	virion fragmenté	0,5	1 ou 2*
$\geq 9$ ans	virion fragmenté	0,5	1
$\geq 18$ ans	sous-unitaire, ou virion fragmenté	0,5	1

\*Previously unvaccinated children  $< 9$  years of age require two doses of the split-virus influenza vaccine, with an interval of 4 weeks. Eligible children  $< 9$  years of age who have properly received one or more doses of TIV in the past are recommended to receive one dose per season thereafter. Additional considerations pertaining to the TIV schedule in young children are described in the section entitled Immunogenicity and Efficacy. See above text for details.

\*Les enfants de  $< 9$  ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir deux doses du vaccin antigrippal à virion fragmenté administrées à 4 semaines d'intervalle. Les enfants admissibles de  $< 9$  ans auxquels on a administré adéquatement une dose ou plus de VTI dans le passé devraient recevoir une dose par saison les années suivantes. D'autres considérations liées à la posologie du VTI chez les jeunes enfants sont décrites dans la section intitulée Immunogénicité et efficacité. Voir le texte ci-dessus pour plus de détails.

#### Adverse Reactions

Influenza vaccination cannot cause influenza because the vaccine does not contain live virus. Soreness at the injection site lasting up to 2 days is common in adults but rarely interferes with normal activities. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of pain at the injection site<sup>(97)</sup>. Healthy adults receiving the TIV show no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms compared with those receiving placebo.

#### Effets secondaires

Le vaccin antigrippal ne peut pas causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. Chez les adultes, il se produit souvent une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à 2 jours, mais celle-ci perturbe rarement les activités quotidiennes. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de la douleur au point d'injection<sup>(97)</sup>. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé qui ont reçu le VTI par rapport à ceux qui ont reçu un placebo.

Split-virus influenza vaccines are safe and well tolerated in healthy children. Mild local reactions, primarily soreness at the vaccination site, occur in  $\leq 7\%$  of healthy children who are  $< 3$  years of age. Post-vaccination fever may be observed in  $\leq 12\%$  of immunized children 1 to 5 years of age.

Les vaccins antigrippaux à virion fragmenté sont sûrs et bien tolérés chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes, surtout une sensibilité au point d'injection, sont observées chez  $\leq 7\%$  des enfants en santé de  $< 3$  ans. Une fièvre peut se produire après la vaccination chez  $\leq 12\%$  des enfants vaccinés de 1 à 5 ans.

Several influenza vaccines that are currently marketed in Canada contain minute quantities of thimerosal, which is used as a preservative<sup>(98)</sup>. One thimerosal-free vaccine (Influvac<sup>TM</sup>, Solvay Pharma), approved for persons  $\geq 18$  years of age, is available in Canada<sup>(98)</sup>. Retrospective cohort studies of large health databases have demonstrated that there is no association between childhood vaccination with thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental outcomes, including autistic-spectrum disorders. Nevertheless, in response to public concern, influenza vaccine manufacturers

Plusieurs vaccins antigrippaux actuellement vendus au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosol, qui est utilisé comme agent de conservation<sup>(98)</sup>. Un vaccin ne renfermant pas de thimérosol (Influvac<sup>MC</sup>, Solvay Pharma) est cependant approuvé au Canada pour les personnes de  $> 18$  ans<sup>(98)</sup>. Des études rétrospectives de cohortes faites à partir de vastes bases de données sur la santé ont montré qu'il n'existe aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosol et des effets neurodéveloppementaux, notamment les troubles du spectre autistique. Néanmoins, en réponse aux inquiétudes de la population, les fabricants de vaccins

in Canada are currently working towards production and marketing of thimerosal-free influenza vaccines.

Allergic responses to influenza vaccine are a rare consequence of hypersensitivity to some vaccine component, such as residual egg protein, which is present in minute quantities.

Guillain-Barré syndrome (GBS) occurred in adults in association with the 1976 swine influenza vaccine, and evidence is consistent with a causal relation between the vaccine and GBS during that season<sup>(99)</sup>. In an extensive review of studies since 1976, the United States Institute of Medicine concluded that the evidence was inadequate to accept or reject a causal relation between GBS in adults and influenza vaccines administered after the swine influenza vaccine program in 1976<sup>(100)</sup>.

In a Canadian study, the background incidence of GBS due to any cause was estimated at 2.02 per 100,000 person-years in Ontario and 2.30 per 100,000 person-years in Quebec<sup>(101)</sup>. A variety of infectious agents, including *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and *Mycoplasma pneumoniae*, have been associated with GBS<sup>(102)</sup>. A consistent finding in case series is the occurrence of an infection in the 6 weeks before GBS diagnosis in about two-thirds of patients<sup>(102)</sup>. It is not known whether influenza virus infection itself is associated with GBS. A retrospective review of the 1992-1993 and 1993-1994 US influenza vaccine campaigns found a 1.7-fold adjusted relative risk (95% CI 1.0 to 2.8;  $p = 0.04$ ) for GBS associated with influenza vaccination<sup>(103)</sup>. This is consistent with a more recent Canadian study involving a self-matched case series from the Ontario health care database for the years 1992 to 2004. It found the estimated relative risk of hospitalization for GBS in the period 2 to 7 weeks after influenza vaccination, compared with the period 20 to 43 weeks after influenza vaccination, to be 1.45 (95% CI 1.05 to 1.99,  $p = 0.02$ )<sup>(104)</sup>. These studies suggest that the absolute risk of GBS in the period following vaccination is about one excess case per 1 million vaccinees above the background GBS rate. The potential benefits of influenza vaccine (see Immunogenicity and Efficacy) must be weighed against this low risk. The Ontario study also looked at the incidence of GBS in the entire Ontario population since 2000, when a universal influenza immunization program was introduced in that province; no statistically significant increase in hospital admissions because of GBS was found.

It is not known whether influenza vaccination is causally associated with increased risk of recurrent GBS in persons with a previous history of GBS due to any cause. Avoiding subsequent influenza vaccination of persons known to have had GBS within 8 weeks of a previous influenza vaccination appears prudent at this time. Influenza vaccine is not known to predispose vaccine recipients to Reye syndrome.

antigrippaux au Canada s'efforcent actuellement de produire et de commercialiser des vaccins antigrippaux sans thimérol.

Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont rares et résultent d'une hypersensibilité à certains composants du vaccin, notamment aux infimes quantités de résidus de protéines d'œuf.

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été diagnostiqué chez des adultes à la suite de l'administration du vaccin contre la grippe porcine en 1976, et des données montrent l'existence d'une relation causale entre le vaccin et le SGB durant cette saison<sup>(99)</sup>. Dans le cadre d'un vaste survol des études publiées depuis 1976, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu qu'on ne disposait pas de données suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccination contre la grippe porcine en 1976<sup>(100)</sup>.

Dans une étude canadienne, l'incidence de base du SGB attribuable à n'importe quelle cause a été estimée à 2,02 cas pour 100 000 personnes-années en Ontario et à 2,30 cas pour 100 000 personnes-années au Québec<sup>(101)</sup>. Divers agents infectieux, tels que *Campylobacter jejuni*, le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr et *Mycoplasma pneumoniae*, ont été associés au SGB<sup>(102)</sup>. Un constat ressort systématiquement des séries de cas, à savoir la survenue d'une infection dans les 6 semaines précédant le diagnostic de SGB chez environ les deux tiers des patients<sup>(102)</sup>. On ignore si l'infection par le virus de l'influenza est elle-même associée au SGB. D'après une étude rétrospective des campagnes américaines de vaccination antigrippale en 1992-1993 et 1993-1994, le risque relatif ajusté de SGB associé à la vaccination était 1,7 fois plus élevé (IC à 95 % : 1,0 à 2,8,  $p = 0,04$ )<sup>(103)</sup>. Ce constat rejoint les conclusions d'une étude plus récente réalisée au Canada sur une série de cas auto-appariés tirés de la base de données sur les soins de santé de l'Ontario, étude qui visait la période de 1992 à 2004. Selon cette étude, le risque relatif estimé d'hospitalisation consécutive à un SGB dans les 2 à 7 semaines suivant la vaccination antigrippale était de 1,45, comparativement à la période de 20 à 43 semaines après la vaccination (IC à 95 % : 1,05 à 1,99,  $p = 0,02$ )<sup>(104)</sup>. D'après ces études, le risque absolu de SGB au cours de la période suivant la vaccination serait d'environ 1 cas de plus par million de sujets vaccinés que le taux de SGB de base. Il y a lieu de soupeser les avantages du vaccin antigrippal (voir Immunogénicité et efficacité) par rapport à ce faible risque. L'étude ontarienne a également évalué l'incidence du SGB dans l'ensemble de la population ontarienne depuis 2000, lorsqu'un programme universel d'immunisation antigrippale a été mis en place dans cette province : aucune hausse statistiquement significative des hospitalisations consécutives à un SGB n'a été observée.

On ignore s'il existe une association causale entre la vaccination antigrippale et le risque accru de récurrence du SGB chez les personnes ayant des antécédents de cette maladie, quelle qu'en soit la cause. Il semble prudent pour le moment d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont déjà présenté un SGB dans les 8 semaines suivant une vaccination antérieure. Le vaccin contre la grippe n'est pas reconnu comme un facteur prédisposant au syndrome de Reye chez les vaccinés.



During the 2000-2001 influenza season, PHAC received an increased number of reports of vaccine-associated symptoms and signs that were subsequently described as "oculorespiratory syndrome" (ORS)<sup>(105)</sup>. The case definition is as follows: the onset of bilateral red eyes and/or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing, hoarseness or sore throat) and/or facial swelling occurring within 24 hours of influenza immunization. The pathophysiologic mechanism underlying ORS remains unknown, but it is considered distinct from IgE-mediated allergy.

Approximately 5% to 34% of patients who have previously experienced ORS may have a recurrence attributable to the vaccine, but these episodes are usually milder than the original one, and vaccinees indicate willingness to be immunized in subsequent years<sup>(106,107)</sup>. Persons who have a recurrence of ORS upon revaccination do not necessarily experience further episodes with future vaccinations. Data on clinically significant adverse events do not support the preference of one vaccine product over another when revaccinating those who have previously experienced ORS.

Please refer to the *Canadian Immunization Guide*<sup>(108)</sup> for further details about administration of vaccine and management of adverse events.

### Contraindications and precautions

Influenza vaccine should not be given to people who have had an anaphylactic reaction to a previous dose.

Persons with known IgE-mediated hypersensitivity to eggs (manifested as hives, swelling of the mouth and throat, difficulty in breathing, hypotension or shock) should not be routinely vaccinated with influenza vaccine. Egg-allergic individuals who are at risk of the complications of influenza should be evaluated by an allergy specialist, as vaccination might be possible after careful evaluation, skin testing and graded challenge or desensitization. If such an evaluation is not possible, the risk of an allergic reaction to the vaccine must be weighed against the risk of influenza disease.

Expert review of the risks and benefits of vaccination should be sought for those who have previously experienced severe lower respiratory symptoms (wheeze, chest tightness, difficulty breathing) within 24 hours of influenza vaccination, an apparent allergic reaction to the vaccine, or any other symptoms (e.g. throat constriction, difficulty swallowing) that raise concern regarding the safety of reimmunization. This advice may be obtained from local medical officers of health or other experts in infectious disease, allergy/immunology and/or public health.

Durant la saison grippale 2000-2001, l'ASPC a reçu un nombre accru de rapports faisant état de signes et de symptômes associés au vaccin, lesquels ont par la suite été décrits comme le syndrome oculo-respiratoire (SOR)<sup>(105)</sup>. La définition de cas est la suivante : apparition d'une rougeur oculaire bilatérale et/ou de symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge) et/ou œdème facial survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination antigrippale. Le mécanisme physiopathologique qui sous-tend le SOR n'a pas été élucidé, mais est considéré comme distinct de l'allergie médicamenteuse par les IgE.

De 5 % à 34 %, environ, des patients qui ont déjà présenté un SOR peuvent connaître une récurrence à la suite de la vaccination. Toutefois, la plupart des épisodes sont moins graves que l'épisode initial, et les vaccinés sont disposés à se faire revacciner les années suivantes<sup>(106,107)</sup>. Les personnes revaccinées chez lesquelles il y a récurrence du SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de SOR lors d'une vaccination ultérieure. Rien n'indique dans les données sur les effets secondaires importants sur le plan clinique qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un SOR.

Prière de consulter le *Guide canadien d'immunisation*<sup>(108)</sup> pour obtenir plus de détails sur l'administration du vaccin et la prise en charge des effets secondaires.

### Contre-indications et précautions

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à la suite de l'administration d'une dose dans le passé.

Les personnes qui présentent une hypersensibilité connue aux œufs médicamenteuse par les IgE (se manifestant par de l'urticaire, un œdème de la bouche et de la gorge, une difficulté à respirer, de l'hypotension ou un état de choc) ne devraient pas se faire vacciner chaque année contre la grippe. Les personnes allergiques aux œufs qui présentent un risque de complications liées à la grippe devraient être évaluées par un allergologue, car la vaccination pourrait être possible après une évaluation soignée, des tests cutanés et une vaccination à doses progressives ou une désensibilisation. Si une telle évaluation est impossible, il faut soupeser le risque de réaction allergique au vaccin par rapport au risque associé à la grippe.

Il faudrait demander à un expert d'évaluer les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes qui ont déjà manifesté des symptômes graves des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale, une réaction allergique apparente au vaccin ou tout autre symptôme (p. ex., constriction de la gorge, dysphagie) qui suscite des craintes quant aux dangers de la revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergologie/immunologie ou en santé publique.

Individuals who have experienced ORS symptoms, including severe ORS consisting of non-lower respiratory symptoms (bilateral red eyes, cough, sore throat, hoarseness, facial swelling), may be safely reimmunized with influenza vaccine. Health care providers who are unsure whether an individual previously experienced ORS versus an IgE-mediated hypersensitivity immune response should seek advice. In view of the considerable morbidity and mortality associated with influenza, a diagnosis of influenza vaccine allergy should not be made without confirmation (which may involve skin testing) from an allergy/immunology expert.

Persons with serious acute febrile illness usually should not be vaccinated until their symptoms have abated. Those with mild non-serious febrile illness (such as mild upper respiratory tract infections) may be given influenza vaccine. Opportunities for immunization should not be lost because of inappropriate deferral of immunization.

Although influenza vaccine can inhibit the clearance of warfarin and theophylline, clinical studies have not shown any adverse effects attributable to these drugs in people receiving influenza vaccine.

Therapy with beta-blocker medication is not a contraindication to influenza vaccination. Individuals who have an allergy to substances that are not components of the influenza vaccine are not at increased risk of allergy to influenza vaccine.

#### **Simultaneous administration of other vaccines**

Influenza vaccine may be given at the same time as other vaccines. The same limb may be used if necessary, but different sites on the limb should be chosen. Different administration sets (needle and syringe) must be used.

The target groups for influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines overlap considerably. Health care providers should take the opportunity to vaccinate eligible persons against pneumococcal disease when influenza vaccine is given, per the *Canadian Immunization Guide*<sup>(108)</sup>.

#### **Storage**

Influenza vaccine should be stored at +2° C to +8° C and should not be frozen.

#### **Strategies for reducing the impact of influenza**

Vaccination is recognized as the cornerstone for preventing or attenuating influenza for those at high risk of serious illness or death from influenza infection and related complications. Despite this, influenza immunization rates among recommended recipients are suboptimal. The 2005 Canadian Community Health Survey reports coverage rates of influenza vaccination in the previous year of only 30.3% (95% CI 29.7 to 30.9,  $n = 22,693$ ) for adults aged 18 to 64 years of age with a chronic medical condition<sup>(109)</sup>. Results from the 2006 Adult National Immunization Coverage Survey on coverage for adults 18 to 64 years with a chronic medical condition

Les personnes qui ont déjà eu des symptômes de SOR, y compris des symptômes du SOR grave autres que ceux des voies respiratoires inférieures (rougeur oculaire bilatérale, toux, mal de gorge, voix rauque, œdème facial) peuvent se faire revacciner sans danger contre la grippe. Les professionnels de la santé qui ne sont pas sûrs si une personne a déjà présenté un SOR ou a eu une réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE devraient demander conseil. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité considérables associées à la grippe, un diagnostic d'allergie au vaccin antigrippal ne devrait être posé qu'après confirmation (possiblement au moyen d'un test cutané) par un spécialiste en allergologie/immunologie.

Normalement, les adultes atteints d'une maladie fébrile aiguë grave ne devraient pas être vaccinés tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués. Ceux qui souffrent d'une maladie fébrile bénigne (telle qu'une infection bénigne des voies respiratoires supérieures) peuvent recevoir le vaccin. On ne devrait pas perdre l'occasion d'immuniser une personne par suite du report injustifié de la vaccination.

Bien que le vaccin contre la grippe puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, les études cliniques n'ont pas démontré l'existence d'un quelconque effet secondaire attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin.

Le traitement par un bêta-bloquant n'est pas une contre-indication de la vaccination antigrippale. Les sujets allergiques à des substances qui n'entrent pas dans la composition du vaccin ne risquent pas davantage de développer une allergie au vaccin contre la grippe.

#### **Administration simultanée d'autres vaccins**

Le vaccin contre la grippe peut être donné en même temps que d'autres vaccins. On peut utiliser le même membre au besoin, mais un point d'injection différent sur le membre. Des dispositifs d'administration (aiguilles et seringues) différents doivent être employés.

Il y a un chevauchement considérable des groupes pour lesquels l'administration du vaccin contre la grippe et celle du vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque sont recommandées. Lorsqu'ils administrent le vaccin contre la grippe, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner les personnes admissibles contre le pneumocoque conformément au *Guide canadien d'immunisation*<sup>(108)</sup>.

#### **Entreposage**

Le vaccin contre la grippe doit être conservé à une température de +2° C à +8° C et ne doit pas être congelé.

#### **Stratégies visant à atténuer l'impact de la grippe**

La vaccination est reconnue comme la pierre angulaire de la prévention et de l'atténuation de la grippe chez les personnes qui courent un grand risque de maladie grave ou de décès dus à l'infection par le virus de l'influenza ou à ses complications. Malgré cela, les taux de vaccination parmi les personnes dont la vaccination est recommandée sont sous-optimaux. D'après l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2005, le taux de couverture vaccinale contre la grippe au cours de l'année précédente chez les adultes de 18 à 64 ans atteints d'une affection chronique n'était que de 30,3 % (IC à 95 % : 29,7 à 30,9,  $n = 22\,693$ )<sup>(109)</sup>. L'Enquête nationale sur la vaccination des adultes de 2006 indiquait aussi que le taux de couverture vaccinale

are similarly low, at 38.2% (95% CI 33.3 to 43.1,  $n = 395$ ). Results from the latter survey for non-institutionalized adults show that seniors ( $\geq 65$  years) have slightly higher coverage, 69.9% (95% CI 64.1 to 75.7,  $n = 287$ ) receiving influenza vaccine in the previous year. The results for this group have not changed since 2001 (69.1%). The coverage rates for residents of LTCFs range from 70% to 91%<sup>(110-112)</sup>. Studies of HCWs in hospitals and LTCFs reveal influenza vaccination coverage rates of 26% to 61%. Coverage rates are higher among those in close contact with patients (69.7%, 95% CI 66.8 to 72.6,  $n = 727$ ) (unpublished results from the 2006 Adult National Immunization Coverage Survey, Immunization and Respiratory Infections Division (IRID), PHAC).

Low rates of utilization may be due to failure of the health care system to offer the vaccine and refusal by persons who fear adverse reactions or mistakenly believe that the vaccine is either ineffective or unnecessary. HCWs and their employers have a duty to actively promote, implement and comply with influenza immunization recommendations in order to decrease the risk of infection and complications in the vulnerable populations for which they care. Educational efforts aimed at HCWs and the public should address common doubts about disease risk for HCWs, their families and patients, vaccine effectiveness and adverse reactions.

The advice of a health care provider is a very important factor affecting whether a person accepts immunization. Most people at high risk are already under medical care and should be vaccinated during regular fall visits. Strategies to improve coverage include, but are not limited to, the following:

- Standing-order policies in institutions allowing nurses to administer vaccine and simultaneous immunization of staff and patients in nursing homes and chronic care facilities. In these settings, increased vaccination rates are associated with a single, non-physician staff person organizing the program, with having program aspects covered by written policies and with instituting a policy of obtaining consent on admission that is durable for future years.
- Vaccinating people at high risk who are being discharged from hospital or visiting the emergency department.
- Promoting influenza vaccination in clinics in which high-risk groups are seen (e.g. cancer clinics, cardiac clinics, pulmonary clinics, obstetrics clinics).
- Using community newspapers, radio, television, other media and influenza information lines, and collaborating with pharmacists and specialist physicians to distribute information about the benefits and risks of influenza immunization.

parmi les adultes de 18 à 64 ans atteints d'une maladie chronique était faible, soit de 38,2 % (IC à 95 % : 33,3 à 43,1,  $n = 395$ ). D'après les résultats de cette dernière enquête portant sur les adultes qui ne vivent pas dans un établissement, le taux de couverture vaccinale chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) est légèrement plus élevé, la proportion de sujets ayant reçu le vaccin l'année précédente étant de 69,9 % (IC à 95 % : 64,1 à 75,7,  $n = 287$ ). Les chiffres applicables à ce groupe n'ont pas changé depuis 2001 (69,1 %). Les taux de couverture chez les résidents des ESLD varient de 70 % à 91 %<sup>(110-112)</sup>. Des études révèlent que les taux de vaccination se situent entre 26 % et 61 % chez les TS des hôpitaux et des ESLD. Les taux sont plus élevés chez les personnes qui sont en contact étroit avec les patients (69,7 %, IC à 95 % : 66,8 à 72,6,  $n = 727$ ) (résultats non publiés de l'Enquête nationale sur la vaccination des adultes de 2006, Division de l'immunisation et des infections respiratoires (DIIR), ASPC).

Les faibles taux d'utilisation tiennent peut-être au fait que le système de santé n'offre pas le vaccin et que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont à tort convaincus de son inefficacité ou de son inutilité. Les TS et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement, de mettre en œuvre et de respecter les recommandations relatives à la vaccination contre la grippe afin de réduire le risque d'infection et de complications au sein des populations vulnérables dont ils s'occupent. Les programmes d'éducation à l'intention des TS et de la population devraient traiter des doutes répandus au sujet du risque de maladie chez les TS, leurs familles et les patients, de l'efficacité du vaccin et des effets secondaires qu'il provoque.

La recommandation faite par un professionnel de la santé joue un rôle majeur dans la décision de se faire vacciner. La plupart des sujets à risque élevé sont déjà suivis par un médecin et devraient être vaccinés à l'automne, lors d'une consultation régulière. Au nombre des stratégies qui permettent d'accroître la couverture vaccinale de la population, mentionnons les suivantes :

- mise en place de politiques permanentes dans les établissements permettant aux infirmières d'administrer le vaccin, et vaccination simultanée du personnel et des résidents des maisons de soins infirmiers et des ESLD. Dans ces milieux, les taux de vaccination sont plus élevés lorsqu'un seul employé autre qu'un médecin organise le programme, lorsqu'il existe des politiques écrites portant sur les divers aspects du programme et lorsqu'on adopte une politique visant à obtenir, au moment de l'admission, un consentement valable pour les années ultérieures;
- vaccination des personnes à risque élevé au moment de leur congé de l'hôpital ou d'une consultation aux urgences;
- promotion de la vaccination antigrippale dans les cliniques fréquentées par les groupes à risque élevé (p. ex., cliniques d'oncologie, de cardiologie, de pneumologie ou d'obstétrique);
- recours aux journaux de quartier, à la radio, à la télévision et aux autres médias ainsi qu'aux lignes d'information sur la grippe, et collaboration avec les pharmaciens et les médecins spécialistes pour la diffusion d'information sur les avantages et les risques de l'immunisation antigrippale;



- Issuing computer-generated reminders to HCWs, mailing reminder letters to patients or using other recall methods to identify outpatients at high risk.
- Issuing patient-carried reminder cards.
- Increasing the accessibility of immunization clinics for staff in institutions and for community-based elderly (e.g. implementing mobile programs).
- Organizing activities such as vaccination fairs and competitions between institutions.
- Working with multicultural groups to plan and implement effective programs.
- Incorporating influenza vaccination within the provision of home health care.

### Immunization of HCWs

Transmission of influenza between infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality. Studies have demonstrated that HCWs who are ill with influenza frequently continue to work, thereby potentially transmitting the virus to both patients and co-workers. In one study, 59% of HCWs with serologic evidence of recent influenza infection could not recall having influenza, suggesting that many HCWs experience subclinical infection<sup>(113)</sup>. These individuals continued to work, potentially transmitting infection to their patients. In two other studies, HCWs reported 4 to 10 times as many days of respiratory illness as days absent from work due to respiratory illness, suggesting that many HCWs worked while they were ill and potentially able to transmit infection<sup>(114,115)</sup>. In addition, absenteeism of HCWs who are sick with influenza results in excess economic costs and, in some cases, potential endangerment of health care delivery because of the scarcity of replacement workers.

For the purposes of this document we define a HCW as a person who provides direct patient care, as well as one who provides health services in an indirect fashion, such as through administrative activities in a setting where patient care is conducted. The latter group may come into close contact with patients through the sharing of common areas within facilities, such as cafeterias and waiting areas. The term "direct patient contact" is defined as activities that allow opportunities for influenza transmission between HCWs and a patient.

NACI considers the provision of influenza vaccination for HCWs who have direct patient contact to be an essential component of the standard of care for the protection of their patients. HCWs who have direct patient contact should consider it their responsibility to provide the highest standard of care, which includes annual influenza vaccination. In the absence of contraindications, refusal of HCWs who have

- envoi de rappels électroniques aux TS, envoi par la poste de lettres de rappel aux patients ou utilisation d'autres méthodes de relance pour l'identification des patients externes à risque élevé;
- distribution de cartes de rappel que les patients portent sur eux;
- amélioration de l'accès du personnel des établissements et des personnes âgées vivant dans la collectivité aux séances d'immunisation (p. ex., par la mise en œuvre de programmes itinérants);
- organisation d'activités, telles que des foires de vaccination et des concours de vaccination entre établissements;
- travail auprès de différents groupes culturels en vue de la planification et de la mise en œuvre de programmes efficaces;
- intégration de la vaccination antigrippale aux soins dispensés à domicile.

### Vaccination des travailleurs de la santé

La transmission de la grippe entre des TS infectés et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Des études ont démontré que les TS atteints de la grippe continuent souvent à travailler et peuvent ainsi transmettre le virus à des patients comme à des collègues. Dans une étude, 59 % des TS dont les résultats aux tests sérologiques indiquaient une grippe récente ne se rappelaient pas avoir été malades, ce qui donne à penser que nombre d'entre eux avaient eu une infection infraclinique<sup>(113)</sup>. Ces personnes ont continué à travailler, risquant ainsi de transmettre l'infection à leurs patients. Dans deux autres études, les TS ont signalé 4 à 10 fois plus de journées de maladie respiratoire que de journées d'absence du travail en raison d'une maladie respiratoire, ce qui donne à penser que de nombreux TS avaient travaillé alors qu'ils étaient malades et pouvaient transmettre l'infection<sup>(114,115)</sup>. De plus, l'absentéisme des TS qui sont atteints de la grippe entraîne des coûts économiques supplémentaires et, dans certains cas, pourrait compromettre la prestation de soins de santé en raison de la pénurie de travailleurs de remplacement.

Pour les besoins du présent document, un TS désigne aussi bien une personne qui dispense des soins directs aux patients qu'une personne qui fournit des services de santé de manière indirecte, par exemple qui effectue des tâches administratives dans un établissement de soins. Cette dernière catégorie de personnes peut tout de même se trouver en contact étroit avec des patients en partageant des aires communes dans les établissements, comme les cafétérias et les salles d'attente. Le terme « soins directs au patient » renvoie aux activités au cours desquelles la transmission de la grippe entre les TS et les patients est possible.

Le CCNI estime que l'administration du vaccin antigrippal aux TS qui ont des contacts directs avec les patients constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la protection des patients. Les TS ayant des contacts directs avec les patients doivent considérer qu'ils ont la responsabilité de fournir des soins de la meilleure qualité possible et, par conséquent, de se faire vacciner chaque année contre la grippe. En l'absence de contre-indications, leur refus de se faire vacciner peut

direct patient contact to be immunized against influenza implies failure in their duty of care to patients.

In order to protect vulnerable patients during an outbreak, it is reasonable to exclude from direct patient contact HCWs with confirmed or presumed influenza and unvaccinated HCWs who are not receiving antiviral prophylaxis. Health care organizations should have policies in place to deal with this issue.

### Prophylactic use of antivirals

Antiviral prophylaxis should not replace annual influenza vaccination. Vaccination remains our primary tool for the prevention of influenza infection and illness.

Antiviral treatment of influenza is not covered in this statement; recent Canadian treatment guidelines have been published<sup>(116)</sup>.

Influenza antivirals are not effective against respiratory infections other than influenza. Therefore, it is important to base decisions about their use on appropriate epidemiologic, clinical and laboratory data about the etiology of prevalent infection(s).

There are two available classes of antiviral drugs that have been used for influenza prevention: **M2 ion channel inhibitors and neuraminidase inhibitors**. M2 ion channel inhibitors, such as amantadine, interfere with the replication cycle of influenza A. They have no effect on influenza B.

Resistance to amantadine has been shown to develop rapidly when this drug is used for treatment purposes. In recent years resistance to amantadine has been high, especially for H3N2, which has led to a recommendation that it not be used for influenza treatment or prevention (see earlier section on Amantadine Resistance).

NACI does not recommend amantadine for prophylaxis for the 2008-2009 season. This recommendation may be revised as new information becomes available. The rest of this report focuses on the use of neuraminidase inhibitors for the prevention of influenza. The 2005-2006 NACI statement contains additional information on amantadine<sup>(31)</sup>.

The product monographs for oseltamivir and zanamivir should be consulted for detailed guidance related to their use for treatment or prevention<sup>(117,118)</sup>.

Neuraminidase inhibitors prevent the replication of both type A and B influenza viruses by inhibiting influenza virus neuraminidase. Neuraminidase promotes the release of virus from infected cells by preventing virions from self-aggregating and binding to the surface of infected cells.

être assimilé à un manquement à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Pour protéger les patients vulnérables durant une épidémie, il est raisonnable de les empêcher d'avoir des contacts directs avec les TS qui développent une grippe confirmée ou présumée et avec ceux qui ne sont pas vaccinés et ne reçoivent pas de traitement prophylactique antiviral. Les organisations de soins de santé devraient avoir en place des politiques à cet égard.

### Usage prophylactique d'agents antiviraux

La prophylaxie antivirale ne devrait pas remplacer la vaccination annuelle contre la grippe. La vaccination demeure le premier outil de prévention de l'infection et de la maladie grippales.

Le traitement antiviral contre la grippe n'est pas abordé dans la présente déclaration. Des lignes directrices canadiennes sur le traitement ont été publiées récemment<sup>(116)</sup>.

Les agents antiviraux utilisés contre la grippe ne sont pas efficaces contre les autres infections respiratoires. Il est donc important de baser les décisions relatives à leur utilisation sur des données épidémiologiques, cliniques et de laboratoire adéquates concernant l'étiologie de l'infection ou des infections qui sévissent.

Il existe deux classes d'antiviraux auxquelles on a recours pour prévenir la grippe : les **inhibiteurs du canal ionique M2** et les **inhibiteurs de la neuraminidase**. Les inhibiteurs du canal ionique M2, comme l'amantadine, interrompent le cycle de réplication du virus grippal A, mais n'agissent pas sur le virus grippal B.

Il a été établi qu'une résistance à l'amantadine s'acquiert rapidement lorsque ce médicament est employé à des fins thérapeutiques. Ces dernières années, on a observé des taux élevés de résistance à l'amantadine, surtout dans le cas du sous-type H3N2, d'où la recommandation de ne pas utiliser ce médicament pour le traitement ou la prévention de la grippe (voir la section intitulée Résistance à l'amantadine).

Le CCNI ne recommande pas l'utilisation de l'amantadine à des fins prophylactiques pour la saison 2008-2009. Cette recommandation pourrait être modifiée à la lumière de nouvelles données. L'accent sera mis, dans le reste du présent rapport, sur les inhibiteurs de la neuraminidase pour la prévention de la grippe. La déclaration du CCNI de 2005-2006 renferme des renseignements complémentaires sur l'amantadine<sup>(31)</sup>.

Il convient de consulter les monographies de l'oseltamivir et du zanamivir pour obtenir des conseils détaillés concernant utilisation de ces produits pour le traitement ou la prévention<sup>(117,118)</sup>.

Les inhibiteurs de la neuraminidase empêchent la réplication des virus grippaux de types A et B en bloquant la neuraminidase du virus grippal. La neuraminidase stimule la libération des particules virales des cellules infectées en empêchant l'agrégation des virions entre eux et leur fixation à la surface des cellules infectées.

Oseltamivir (Tamiflu®) is a neuraminidase inhibitor that has been approved for use for post-exposure prophylaxis against influenza A and/or B in persons  $\geq 1$  year of age. Two trials on post-exposure prophylaxis showed a relative efficacy of 58%<sup>(119)</sup> and 89%<sup>(120)</sup> for oseltamivir compared with controls in preventing symptomatic, laboratory-confirmed influenza (an absolute risk reduction of 15% and 11% respectively). The efficacy of oseltamivir in preventing influenza has not been established in immunocompromised persons and those with significant renal diseases, hepatic dysfunction, cardiac failure or cancer, as these groups were excluded from clinical trials. No randomized trials have been conducted to assess the efficacy of oseltamivir in controlling outbreaks in LTCFs. However, the results of observational studies of outbreaks in LTCFs have been promising when oseltamivir was used for both treatment and prophylaxis, along with vaccination and infection control measures. The use of oseltamivir is currently contraindicated in children  $< 1$  year of age as their blood-brain barrier is not fully developed and, on the basis of animal studies, there is a concern that this could lead to toxicity.

Although the emergence of oseltamivir-resistant virus during or after prophylactic use of this antiviral has not been reported, 0.33% to 18% of influenza isolates have been noted to be oseltamivir resistant during follow-up of children and adults in treatment studies. On 25 January, 2008, the WHO was notified by the International Health Regulations National Focal Point about high rates of oseltamivir resistance in seasonal influenza A (H1N1) viruses detected through routine surveillance and testing in Norway. All resistant strains were due to changes at position 274 in the viral neuraminidase gene (H274Y). For the 2007-2008 season collection period up to week 15, the NML tested 1,069 influenza isolates (454 A (H1N1), 146 A (H3N2) and 469 B) for oseltamivir resistance by enzyme inhibition assay and found that, overall, 107 (10%) were resistant. All resistant viruses belonged to the A/H1N1 subtype (107/434, 23.6%) and none to the H3N2 or B isolates. Of these 107 isolates resistant to oseltamivir, 105 were characterized as A/Solomon Islands/3/06-like virus, well-matched to the 2007-2008 H1N1 vaccine component, and two of the 107 were characterized as A/Brisbane/59/07-like (the recommended vaccine component for the 2008-2009 season<sup>(7)</sup>). All 107 oseltamivir-resistant viruses were sensitive to amantadine. Testing in the U.S. has shown that oseltamivir-resistant H1N1 viruses have to date retained their sensitivity to zanamivir<sup>(7)</sup>.

On the basis of current findings related to antiviral resistance in 2007-2008, there is no change at present to recommendations for the use of neuraminidase inhibitors. Recommendations may be updated as further information evolves or becomes available. Influenza caused by current oseltamivir-resistant H1N1 viruses appears to be indistinguishable from illness caused by oseltamivir-sensitive viruses. Health care providers are advised to consult

L'oseltamivir (Tamiflu<sup>MD</sup>) est un inhibiteur de la neuraminidase qui a été approuvé pour la prophylaxie post-exposition contre la grippe A et/ou B chez les personnes de  $\geq 1$  an. Dans deux essais sur la prophylaxie post-exposition, en comparant les groupes traités et les groupes témoins, on a établi à 58 %<sup>(119)</sup> et 89 %<sup>(120)</sup> l'efficacité relative de l'oseltamivir comme moyen de prévenir la grippe symptomatique confirmée en laboratoire (réduction du risque absolu de 15 % et de 11 %, respectivement). On n'a pas établi dans quelle mesure l'oseltamivir prévient la grippe chez les personnes immunodéprimées et chez celles qui sont atteintes d'une néphropathie importante, d'un trouble hépatique, d'une insuffisance cardiaque ou du cancer, puisque ces groupes ont été exclus des essais cliniques. Aucun essai randomisé n'a été réalisé pour déterminer l'efficacité de l'oseltamivir comme moyen de lutte contre les éclosions dans les ESLD. Cependant, les résultats d'études d'observation portant sur des éclosions survenues dans des ESLD étaient prometteurs lorsque l'oseltamivir était utilisé comme agent thérapeutique et agent prophylactique et était jumelé à la vaccination et à des mesures de lutte contre l'infection. L'utilisation de l'oseltamivir est actuellement contre-indiquée chez les enfants de  $< 1$  an, étant donné que leur barrière hémato-encéphalique est encore immature et que les résultats d'études chez l'animal font craindre un risque de toxicité.

Bien qu'on n'ait pas encore signalé l'émergence d'un virus résistant à l'oseltamivir durant ou après le traitement prophylactique par cet antiviral, 0,33 % à 18 % des isolats grippaux se sont révélés résistants à l'oseltamivir durant le suivi d'enfants et d'adultes participant à des études de traitement. Le 25 janvier 2008, l'International Health Regulations National Focal Point informait l'OMS des taux élevés de résistance à l'oseltamivir chez les virus grippaux A (H1N1) saisonniers détectés par la surveillance systématique et les analyses en Norvège. Chez toutes les souches, la résistance était attribuable à des changements en position 274 du gène de la neuraminidase du virus (H274Y). Pendant la saison 2007-2008, à la semaine 15, le LNM avait analysé 1 069 isolats de virus grippal (454 A [H1N1], 146 A [H3N2] et 469 B) pour détecter une résistance à l'oseltamivir au moyen d'une épreuve d'inhibition enzymatique; sur les 1 069 isolats analysés, 107 (10 %) étaient résistants à l'oseltamivir. Tous les virus résistants appartenaient au sous-type A/H1N1 (107/454, 23,6 %) et aucun n'appartenait au sous-type H3N2 ni au type B. Sur les 107 isolats résistants à l'oseltamivir, 105 étaient des virus apparentés à A/Solomon Islands/3/06, composant vaccinal H1N1 du vaccin antigrippal de 2007-2008, et deux étaient apparentés à A/Brisbane/59/07 (composant vaccinal recommandé pour la saison 2008-2009<sup>(7)</sup>). Les 107 virus résistants à l'oseltamivir étaient sensibles à l'amantadine. Des tests réalisés aux É.-U. ont montré que les virus H1N1 résistants à l'oseltamivir étaient toujours sensibles au zanamivir<sup>(7)</sup>.

À la lumière des données actuelles sur la résistance aux antiviraux en 2007-2008, il n'y a pas lieu de modifier pour le moment les recommandations relatives à l'utilisation d'inhibiteurs de la neuraminidase. Les recommandations pourraient être modifiées en fonction de l'évolution de la situation ou des nouvelles données. La grippe causée par les actuels virus H1N1 résistants à l'oseltamivir ne se distingue en rien de celle causée par les virus sensibles à l'oseltamivir. Il est conseillé aux professionnels de la santé de



surveillance updates through public health and stay informed about influenza activity and resistance patterns during the 2008-2009 season. If oseltamivir resistance is detected or suspected in a facility outbreak setting (for example, if an outbreak appears poorly controlled despite proper antiviral use) or is reported to be widespread in the community, up-to-date advice of local and provincial health authorities should be sought for antiviral options.

Zanamivir (Relenza<sup>®</sup>) is a neuraminidase inhibitor that is administered by inhalation. It was recently approved for use for prophylaxis against influenza A and B in persons  $\geq 7$  years of age<sup>(121,122)</sup>. Two trials of post-exposure prophylaxis showed a relative efficacy of 79%<sup>(121)</sup> and 81%<sup>(122)</sup> of zanamivir (absolute risk reduction of 10% and 15%) compared with placebo in preventing symptomatic, laboratory-confirmed influenza. Two trials of seasonal prophylaxis with zanamivir showed relative efficacy of 67% and 83% compared with placebo in preventing symptomatic, laboratory-confirmed influenza<sup>(123,124)</sup>. The efficacy of zanamivir in preventing influenza has not been established in immunocompromised persons and those with significant renal diseases, hepatic dysfunction, cardiac failure or cancer, as these groups were excluded from clinical trials. Zanamivir is not recommended in individuals with underlying airways disease (such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease) because of the risk of serious bronchospasm. Two randomized trials have been conducted to assess the efficacy of zanamivir in controlling outbreaks in LTCFs. Although in both trials fewer people had influenza in the zanamivir group than in the placebo group, in one trial the results were statistically significant ( $p = 0.038$ )<sup>(125)</sup> and in the other they were not<sup>(126)</sup>. The product monograph in Canada notes that "Relenza<sup>®</sup> has not been proven effective for prophylaxis of influenza in the nursing home setting."

The emergence of zanamivir-resistant virus during or after prophylactic use of this antiviral has not yet been reported. For its use in treatment, there has been one case study reporting zanamivir resistance to influenza A. A recent study has demonstrated resistance during treatment of influenza B in Japan, where neuraminidase inhibitors are widely used<sup>(127)</sup>.

NACI recommends that neuraminidase inhibitors may be considered prophylactically in the following situations:

- **For the control of influenza A or B outbreaks among high-risk residents of institutions.** In this context, oseltamivir should be given as prophylaxis to all residents who are not already ill with influenza, whether previously vaccinated or not, and to unvaccinated staff (see Contraindications and Precautions). Post-exposure

consulter les rapports de surveillance par l'entremise des services de santé publique et de s'informer au sujet de l'activité grippale et des profils de résistance durant la saison 2008-2009. Si une résistance à l'oseltamivir est détectée ou soupçonnée dans un établissement où se produit une éclosion (p. ex., si une éclosion semble difficile à endiguer malgré l'utilisation d'antiviraux appropriés) ou s'avère répandue dans la collectivité, il faudra consulter les autorités sanitaires locales et provinciales pour obtenir des conseils à jour sur les antiviraux à employer.

Le zanamivir (Relenza<sup>MD</sup>) est un inhibiteur de la neuraminidase qui est administré par inhalation. Il a récemment été approuvé comme agent prophylactique contre l'influenza de type A et B chez les personnes de  $\geq 7$  ans<sup>(121,122)</sup>. Dans deux essais sur la prophylaxie post-exposition, l'efficacité relative du zanamivir par rapport au placebo comme moyen de prévenir la grippe symptomatique confirmée en laboratoire était de 79 %<sup>(121)</sup> et de 81 %<sup>(122)</sup> (réduction du risque absolu de 10 % et de 15 %, respectivement). Dans deux essais d'un traitement prophylactique saisonnier par le zanamivir, on a observé une efficacité relative de 67 % et de 83 % du zanamivir par rapport au placebo contre la grippe symptomatique confirmée en laboratoire<sup>(123,124)</sup>. On n'a pas établi dans quelle mesure le zanamivir prévient la grippe chez les personnes immunodéprimées et chez celles qui sont atteintes d'une néphropathie importante, d'un trouble hépatique, d'une insuffisance cardiaque ou du cancer, puisque ces groupes ont été exclus des essais cliniques. Il n'est pas recommandé d'utiliser le zanamivir chez les personnes souffrant d'un trouble respiratoire sous-jacent (comme l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique) en raison du risque de bronchospasme grave. Deux essais randomisés ont été réalisés pour déterminer l'efficacité du zanamivir comme moyen de lutte contre les éclosions dans les ESLD. Même si, dans les deux essais, les sujets ayant contracté la grippe étaient moins nombreux dans le groupe traité par le zanamivir que dans le groupe ayant reçu le placebo, les résultats étaient statistiquement significatifs dans un essai ( $p = 0,038$ )<sup>(125)</sup>, mais pas dans l'autre<sup>(126)</sup>. Selon la monographie du produit vendu au Canada, il n'a pas été prouvé que Relenza<sup>MD</sup> était efficace comme moyen de prévenir la grippe dans les maisons de soins infirmiers.

On n'a pas encore signalé l'émergence d'un virus résistant à l'oseltamivir durant ou après la prophylaxie par cet antiviral. Cependant, une étude de cas a fait mention d'un cas de résistance chez un virus de type A contre lequel l'oseltamivir était utilisé comme agent thérapeutique. Dans une étude récente sur l'usage thérapeutique de l'oseltamivir, on a mis en lumière une résistance du virus de type B à ce médicament au Japon, où les inhibiteurs de la neuraminidase sont abondamment utilisés<sup>(127)</sup>.

Le CCNI recommande d'utiliser un inhibiteur de la neuraminidase à des fins prophylactiques dans les situations suivantes :

- **Comme moyen de circonscrire les éclosions de grippe A ou B dans un établissement où vivent des sujets à risque élevé.** Dans ce contexte, l'oseltamivir devrait être administré comme agent prophylactique à tous les résidents qui ne sont pas déjà atteints de la grippe, qu'ils aient été vaccinés ou non, ainsi qu'aux membres du personnel non vaccinés (voir Contre-indications et précautions).

prophylaxis should also be considered for HCWs, regardless of vaccination status, during outbreaks caused by influenza strains that are not well matched by the vaccine. Prophylaxis should be given until the outbreak is declared over. This date may be defined as a minimum of 8 days after the onset of the last case, based on an average 5-day period of infectiousness for the last case plus an average 3-day incubation period for those potentially exposed.

**For unvaccinated people who provide care for people at high risk during an outbreak.** It is reasonable to allow these individuals to work with high-risk patients as soon as they start antiviral prophylaxis. Unless there is a contraindication, they should also be immediately vaccinated against influenza. Antiviral prophylaxis should be continued until 2 weeks after the care provider has been vaccinated. These workers must be alert to the symptoms and signs of influenza, particularly within the first 48 hours after starting antiviral prophylaxis, and should be excluded from the patient care environment if these develop.

• **As an adjunct to late vaccination of people at high risk.**

Antiviral prophylaxis may be continued for 2 weeks after appropriate vaccination has been completed. For those who require two doses of vaccine (e.g. previously unvaccinated children), antiviral prophylaxis should be continued for 2 weeks after the second dose. Antiviral prophylaxis does not interfere with the antibody response to the vaccine.

• **Antiviral post-exposure prophylaxis may be used for non-vaccinated household contacts of index influenza cases.** The secondary attack rate among family members of a household in which there is a laboratory-confirmed index case varies from 13% to 25% according to family composition, virus strain and exposure outside the household, among other variables. The diagnosis of influenza in the index case should be based on laboratory confirmation (e.g. by means of a rapid diagnostic test) or clinical parameters that have high positive predictive value in the setting of prevalent infection in the community. Studies suggest that when influenza is circulating in a community, patients with an ILI who have both cough and fever within 48 hours of symptom onset are likely to have influenza<sup>(128,129)</sup>. The presence of sore throat is suggestive of a diagnosis other than influenza. Antiviral prophylaxis must begin as soon as possible and within 48 hours after onset of symptoms in the index case.

Despite the availability of antiviral agents for post-exposure prophylaxis within households, use of influenza vaccine for pre-exposure prophylaxis at the start of the season remains the recommended protective strategy of choice. Influenza vaccine provides protection against illness that may result from exposure within the family and community over a more

Il faut aussi envisager une prophylaxie postexposition pour les TS, quel que soit leur statut vaccinal, durant les éclosions causées par des souches grippales qui ne correspondent pas aux souches vaccinales. Le traitement prophylactique devrait être administré jusqu'à ce que l'éclosion soit considérée comme terminée. On peut définir cette date de la façon suivante : au moins 8 jours après l'apparition des symptômes chez le dernier cas, compte tenu du fait que la période de contagiosité est en moyenne de 5 jours pour le dernier cas, à laquelle on ajoute une période d'incubation de 3 jours en moyenne pour les personnes possiblement exposées.

**Comme agent administré aux personnes non vaccinées qui s'occupent de sujets à risque élevé pendant une éclosion.** Il est raisonnable de permettre à ces personnes de travailler avec des patients à risque élevé dès qu'elles commencent un traitement prophylactique par un antiviral. À moins de contre-indications, ces personnes doivent aussi être immédiatement vaccinées contre la grippe. La prophylaxie antivirale devrait se poursuivre pendant 2 semaines après la vaccination. Ces travailleurs doivent être à l'affût des signes et des symptômes de la grippe, surtout durant les 48 heures qui suivent le début de la prophylaxie antivirale. Ils doivent cesser de s'occuper des patients si de tels signes ou symptômes se manifestent.

• **Comme traitement d'appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.** Une fois la vaccination terminée, la prophylaxie antivirale peut se poursuivre pendant encore 2 semaines. Les personnes qui doivent recevoir deux doses du vaccin (p. ex., les enfants qui n'ont jamais été vaccinés) doivent continuer de prendre les antiviraux pendant 2 semaines après la deuxième dose. La prophylaxie antivirale n'inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.

• **Comme prophylaxie antivirale post exposition chez les contacts familiaux non vaccinés de cas index de grippe.** Le taux d'attaque secondaire chez les membres du ménage d'un cas index confirmé en laboratoire varie de 13 % à 25 % selon la composition du ménage, la souche du virus, l'exposition à l'extérieur du ménage et d'autres variables. Le diagnostic de grippe chez le cas index devrait être confirmé en laboratoire (p. ex., à l'aide d'une épreuve diagnostique rapide) ou être fondé sur des paramètres cliniques qui ont une forte valeur prédictive positive quant à la prévalence de l'infection dans la collectivité. Des études indiquent que lorsque le virus grippal circule dans une collectivité, les patients souffrant d'un syndrome grippal qui commencent à tousser et à avoir de la fièvre dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes sont probablement atteints de la grippe<sup>(128,129)</sup>. Le mal de gorge évoque un diagnostic autre que la grippe. La prophylaxie antivirale doit être amorcée dans les plus brefs délais et dans les 48 heures après le début des symptômes chez le cas index.

Malgré l'accès à des agents antiviraux pour une prophylaxie post-exposition à l'intérieur des ménages, l'administration prophylactique du vaccin antigrippal avant l'exposition, au début de la saison, demeure la stratégie de protection recommandée. Le vaccin antigrippal confère une protection plus durable contre la maladie pouvant résulter d'une exposition à l'intérieur de la famille et de la collectivité. Bien

prolonged period of time. Although administration in the fall is preferred, influenza vaccine may be given through the winter months if the vaccination opportunity was previously missed.

- **For seasonal prophylaxis in non-institutionalized people at high risk when vaccine is unavailable, contraindicated or unlikely to be effective because of a poor match between the vaccine and the circulating viral strain.** In this case, prophylactic antiviral medication may be taken each day for the duration of influenza activity in the community. Seasonal prophylaxis, or taking a daily prophylactic medication for 6<sup>(130,131)</sup> to 8<sup>(132)</sup> weeks while influenza is circulating in the community, is currently an “off-label” use in Canada, although some evidence supports its use in that way. The decision as to what constitutes a “poor match” between vaccine and circulating viral strains should be based on any existing data on vaccine protectiveness during that influenza season, if available, and in consultation with the local medical officer of health. Unfortunately, data on vaccine protectiveness are often not available until the season is over. NACI encourages the development of methods for the early assessment of vaccine effectiveness in years in which the appearance of new circulating strains may result in reduced vaccine protection. When considered for prolonged prophylaxis, patients should be informed of the product monograph specifications related to duration of use (see below separately for oseltamivir and zanamivir) and that longer duration may be clinically considered but constitutes “off-label” use in Canada.

Antiviral prophylaxis may also be given during an outbreak to people at very high risk who have been previously vaccinated but who are expected to have an impaired immune response to the vaccine. This includes persons with advanced HIV disease and the very frail elderly.

- **For prophylaxis among individuals who have been or will be exposed to avian influenza.** Consultation with the local medical officer of health is required. When prophylaxis is indicated, the decision regarding which antiviral agent to use and its duration should take into account the characteristics of the influenza strain(s), including antiviral susceptibility or resistance and the efficacy, potential toxicity, cost and ability to administer the antiviral within a particular population. At the present time the efficacy of these drugs in preventing avian influenza has not been established. Experience is limited regarding the prophylactic use of neuraminidase inhibitors for extended periods of time.

qu'il soit préférable d'administrer le vaccin à l'automne, on peut, si on a raté l'occasion de le faire auparavant, se rattraper au cours de l'hiver.

- **Comme agent de prophylaxie saisonnière chez les personnes ne vivant pas en établissement qui sont à risque élevé, lorsque la vaccination est impossible, contre-indiquée ou risque de ne pas être efficace à cause d'une mauvaise correspondance entre le vaccin et la souche virale en circulation.** Dans ce cas, des médicaments antiviraux peuvent être pris chaque jour à des fins prophylactiques pendant toute la durée de l'activité grippale dans la collectivité. La prophylaxie saisonnière, ou la prise quotidienne du médicament à titre prophylactique pendant une période de 6<sup>(130,131)</sup> à 8<sup>(132)</sup> semaines au cours de laquelle la grippe circule dans la collectivité, représente actuellement une utilisation non conforme à l'indication de ce médicament au Canada même si des données tirées d'essais cliniques militent en faveur d'un tel usage. La détermination de ce qui constitue une « mauvaise correspondance » entre le vaccin et les souches virales en circulation devrait se fonder sur les données existantes, le cas échéant, concernant l'effet protecteur du vaccin durant cette saison grippale et les conseils obtenus du médecin hygiéniste local. Malheureusement, on n'a pas souvent accès à des données sur l'effet protecteur du vaccin tant que la saison n'est pas terminée. Le CCNI encourage l'élaboration de méthodes d'évaluation précoce de l'efficacité du vaccin durant les années où l'apparition de nouvelles souches peut contribuer à réduire la protection conférée par le vaccin. Lorsqu'on envisage d'utiliser un agent prophylactique pendant de longues périodes, il convient d'informer les patients du contenu de la monographie de produit relative à la durée d'utilisation (voir les données distinctes pour l'oseltamivir et le zanamivir ci-après) et de leur faire savoir qu'une durée plus longue peut être envisagée en clinique, mais n'est pas conforme à l'indication du médicament au Canada.

Une prophylaxie antivirale peut également être administrée durant une épidémie aux personnes qui courent un très grand risque et qui ont déjà été vaccinées, mais qui sont susceptibles de présenter une faible réponse immunitaire au vaccin. Il s'agit notamment des personnes atteintes d'une infection à VIH avancée et des personnes âgées de constitution très frêle.

- **Comme agent prophylactique chez les personnes qui ont été ou seront exposées à la grippe aviaire.** Il faut consulter le médecin hygiéniste local. Lorsqu'un traitement prophylactique est indiqué et qu'on détermine l'agent antiviral à utiliser et sa durée d'utilisation, il faut tenir compte des caractéristiques de la ou des souches virales, dont la sensibilité ou la résistance aux antiviraux, l'efficacité, la toxicité possible, les coûts et la capacité d'administrer l'agent antiviral dans une population donnée (p. ex., certaines personnes pourraient ne pas pouvoir utiliser le dispositif d'inhalation requis pour administrer le zanamivir). Pour le moment, l'efficacité des antiviraux comme moyen de prévenir la grippe aviaire n'a cependant pas été établie. On possède encore peu d'expérience concernant l'usage prophylactique des inhibiteurs de la neuraminidase pendant de longues périodes.



### ***Oseltamivir administration***

Oseltamivir is available in 75 mg capsules and as a powder that can be reconstituted into an oral suspension at 12 mg/mL. The recommended oral dose of oseltamivir for prevention of influenza in persons > 13 years of age is 75 mg once daily. The recommended oral dose for prevention of influenza in pediatric patients is based on body weight. For children ≤ 15 kg, 30 mg once a day; for children over 15 kg and up to and including 23 kg, 45 mg once a day; for children over 23 kg and up to and including 40 kg, 60 mg once a day; and for children > 40 kg, 75 mg once a day. For post-exposure prophylaxis, oseltamivir should begin within 48 hours of exposure. The duration of household post-exposure prophylaxis used in a randomized controlled trial was 7 days. Consideration may be given to extending the duration of prophylaxis to up to 14 days if the index influenza case is a child or an elderly individual, as these persons may continue to shed virus for up to 14 days after onset of their illness. The product monograph for oseltamivir (Tamiflu®) refers to use for up to 14 days for post-exposure prophylaxis<sup>(117)</sup>.

No dose adjustment is necessary with a creatinine clearance above 30 mL/min. Availability of a recent result of a serum creatinine or creatinine clearance test based on a 24-hour urine collection is not required before starting oseltamivir prophylaxis, unless there is reason to suspect significant renal impairment. For those with a creatinine clearance of 10 to 30 mL/min, the dose of oseltamivir should be reduced to 75 mg every other day or 30 mg of suspension every day orally. For those with more significant renal impairment or those undergoing dialysis, expert consultation should be sought.

Oseltamivir is converted to oseltamivir carboxylate by esterases located predominantly in the liver. The safety and efficacy of oseltamivir in those with hepatic impairment has not been established.

Co-administration of probenecid results in a 2-fold increase in exposure to oseltamivir carboxylate, the active metabolite of oseltamivir, because of increased active anionic tubular secretion in the kidney, so the dosage may need to be adjusted accordingly. A laboratory study has indicated that the anti-platelet drug clopidogrel (Plavix®) prevents the conversion of oseltamivir to its active metabolite, oseltamivir carboxylate, so oseltamivir may lose its therapeutic effect if given with clopidogrel<sup>(133)</sup>.

Oseltamivir should generally not be used during pregnancy as insufficient data are currently available regarding possible toxic effects on the fetus. It is not known whether oseltamivir or its active metabolite is excreted in human milk.

Oseltamivir is not approved for use in children < 1 year of age.

### ***Administration de l'oseltamivir***

L'oseltamivir est vendu en capsules de 75 mg de même que sous forme de poudre pour suspension buvable qui peut être reconstituée à 12 mg/mL. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les personnes de > 13 ans est de 75 mg une fois par jour. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les enfants dépend du poids corporel. Elle est de 30 mg une fois par jour pour les enfants de ≤ 15 kg; de 45 mg une fois par jour pour les enfants de 15 kg à 23 kg; de 60 mg une fois par jour pour les enfants de 23 kg à 40 kg; et de 75 mg une fois par jour pour les enfants de > 40 kg. Pour une prophylaxie post-exposition, on devrait amorcer le traitement par l'oseltamivir dans les 48 heures suivant l'exposition. Dans un essai comparatif randomisé, la durée de la prophylaxie post-exposition chez les membres du ménage était de 7 jours. On peut envisager de porter la durée de la prophylaxie à 14 jours si le cas index de grippe est un enfant ou une personne âgée, car ces personnes peuvent continuer d'excréter le virus pendant une période pouvant atteindre 14 jours après le début de leur maladie. La monographie de l'oseltamivir (Tamiflu<sup>MD</sup>) prévoit une prophylaxie post-exposition pouvant aller jusqu'à 14 jours<sup>(117)</sup>.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min. Il n'est pas nécessaire de disposer d'une mesure récente de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine dans un prélèvement d'urine de 24 heures avant de démarrer la prophylaxie par l'oseltamivir, à moins qu'on ait des raisons de soupçonner une insuffisance rénale importante. Lorsque la clairance de la créatinine est de 10 à 30 mL/min, la dose d'oseltamivir devrait être réduite à 75 mg tous les deux jours ou à 30 mg de suspension orale tous les jours. Pour les personnes présentant une atteinte rénale plus importante ou celles qui sont dialysées, il faudrait consulter un expert.

L'oseltamivir est transformé en carboxylate d'oseltamivir par des estérases présentes surtout dans le foie. L'innocuité et l'efficacité de l'oseltamivir chez les insuffisants hépatiques n'ont pas été établies.

L'administration concomitante de probénécide multiplie par deux l'exposition au carboxylate d'oseltamivir, métabolite actif de l'oseltamivir, par suite de l'augmentation de la sécrétion tubulaire anionique active dans le rein, de sorte qu'il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose en conséquence. Une étude en laboratoire indique que le clopidogrel (Plavix<sup>MD</sup>), un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, empêche la conversion de l'oseltamivir en son métabolite actif, le carboxylate d'oseltamivir, de sorte que l'oseltamivir peut perdre son effet thérapeutique s'il est administré en association avec le clopidogrel<sup>(133)</sup>.

De façon générale, l'oseltamivir ne devrait pas être utilisé durant la grossesse, car on ne dispose pas actuellement de données suffisantes concernant les effets toxiques possibles sur le fœtus. On ignore de plus si l'oseltamivir et son métabolite actif sont excrétés dans le lait humain.

L'oseltamivir n'est pas approuvé pour les enfants de < 1 an.

Oseltamivir is contraindicated in persons with known hypersensitivity to any components of the product. It contains sorbitol, so it is unsuitable for people with hereditary fructose insufficiency. In March 2007 Health Canada reported new safety information resulting from adverse reaction reports of abnormal or suicidal behaviour in Japanese children and teenagers. Japan has now restricted the use of oseltamivir in patients 10 to 19 years of age. When considering this information, it is important to remember that high fever or other complications of influenza can affect mental state, which in turn can lead to abnormal behaviour. As of 25 February, 2008, there have been no Canadian reports of deaths or psychiatric events, such as abnormal or suicidal behaviour, in children or teenagers taking Tamiflu®. In Canada, Tamiflu® is authorized for pediatric indications but is infrequently used in this population.

The most common adverse events reported in oseltamivir prevention studies using doses of 75 mg once daily are headache, fatigue, nausea, cough, diarrhea, vomiting, abdominal pain, insomnia and vertigo. However, the difference in their incidence between oseltamivir and placebo was  $\geq 1\%$  only for headache, nausea, vomiting and abdominal pain.

#### *Zanamivir administration*

Zanamivir is inhaled. It is available as a dry powder for use with an inhalation device. Zanamivir is not approved for use in children  $< 7$  years of age. The recommended oral dose of zanamivir for post-exposure prophylaxis against influenza in persons  $\geq 7$  years of age is two inhalations (5 mg per inhalation, so a total dose of 10 mg) once daily for 10 days. There are no data on the effectiveness of prophylaxis with zanamivir when initiated more than 1.5 days after the onset of symptoms in the index case. The product monograph for zanamivir (Relenza®) refers to two studies of seasonal prophylaxis with use for up to 28 days in association with community outbreaks<sup>(118)</sup>.

At the therapeutic dose, bioavailability is low (10% to 20%), and as a result systemic exposure of patients to zanamivir is limited. This suggests that zanamivir is safe in patients with renal failure; safety and efficacy have not been documented in the presence of severe renal insufficiency.

Zanamivir is widely deposited at high concentrations throughout the respiratory tract, thereby delivering drug to the site of influenza infection. Zanamivir is excreted by the kidney unchanged within 24 hours. There is no evidence of metabolism of orally inhaled drug. No studies have been done involving people with hepatic insufficiency, but even high doses of intravenous zanamivir did not show evidence of hepatic metabolism.

L'oseltamivir est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. Comme il contient du sorbitol, il ne convient pas aux personnes qui présentent une intolérance héréditaire au fructose. En mars 2007, Santé Canada signalait de nouvelles données relatives à l'innocuité du produit, soit des rapports sur des comportements anormaux ou suicidaires observés chez des enfants et des adolescents japonais après l'administration du médicament. Depuis, le Japon restreint l'usage de l'oseltamivir chez les enfants de 10 à 19 ans. Lorsqu'on analyse ces données, il est important de savoir qu'une fièvre élevée ou d'autres complications de la grippe peuvent altérer l'état mental, ce qui peut entraîner des comportements anormaux. En date du 25 février 2008, aucun cas de décès ou d'effet secondaire d'ordre psychiatrique, comme des comportements anormaux ou suicidaires, n'avait été signalé au Canada parmi les enfants ou les adolescents qui avaient pris Tamiflu<sup>MD</sup>. Au Canada, Tamiflu<sup>MD</sup> est approuvé pour des indications chez les enfants, mais est peu souvent utilisé dans cette population.

Les effets secondaires le plus souvent signalés dans les études sur le traitement préventif par l'oseltamivir avec des doses de 75 mg une fois par jour sont les maux de tête, la fatigue, les nausées, la toux, la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales, l'insomnie et le vertige. La différence entre l'oseltamivir et un placebo n'était cependant que de  $\geq 1\%$  pour l'incidence des maux de tête, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales.

#### *Administration du zanamivir*

Le zanamivir est administré par inhalation. Il est offert sous forme de poudre sèche à utiliser avec un dispositif d'inhalation. Le zanamivir n'est pas approuvé pour les enfants de  $< 7$  ans. La dose orale recommandée pour la prophylaxie post-exposition contre la grippe chez les personnes de  $\geq 7$  ans est de deux inhalations (5 mg par inhalation, soit une dose totale de 10 mg) une fois par jour pendant 10 jours. Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité du zanamivir utilisé à titre prophylactique lorsque le traitement est amorcé plus de 1,5 jour après le début des symptômes chez le cas index. La monographie du zanamivir (Relenza<sup>MD</sup>) mentionne deux études de prophylaxie saisonnière au cours desquelles le produit a été utilisé jusqu'à 28 jours pendant des épidémies dans la collectivité<sup>(118)</sup>.

À la dose thérapeutique, la biodisponibilité du zanamivir est faible (de 10 % à 20 %), de sorte que l'exposition générale des patients au zanamivir est limitée. On peut donc supposer qu'il ne comporte pas de risque pour les patients présentant une insuffisance rénale. Il n'existe pas d'étude ayant porté sur son innocuité et son efficacité en présence d'une insuffisance rénale grave.

De fortes concentrations de zanamivir sont déposées dans l'ensemble de l'appareil respiratoire, ce qui permet de libérer le médicament au siège de l'infection grippale. Le zanamivir est excrété tel quel par les reins en l'espace de 24 heures. Il n'est pas prouvé que le médicament administré par inhalation orale est métabolisé. Aucune étude n'a été réalisée sur des sujets atteints d'insuffisance hépatique, mais il n'existe aucune preuve de métabolisme hépatique associé au zanamivir administré par voie intraveineuse, même à des doses élevées.

Zanamivir should be used with caution during pregnancy or lactation only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus or nursing infant. As the drug is inhaled, little is systemically absorbed; however, there are no adequate and well-controlled studies of zanamivir in pregnant or lactating women. Insufficient data are currently available regarding possible toxic effects on the fetus. It is not known whether zanamivir is excreted in human milk. Zanamivir is generally not recommended in patients with severe underlying chronic pulmonary disease or severe asthma because of the risk of serious bronchospasm and decline in respiratory function. If a decision is made to prescribe zanamivir for such a patient, this should be done only under conditions of careful monitoring of respiratory function. Patients who use inhaled bronchodilators should be advised to do so before taking zanamivir. Zanamivir is contraindicated in persons with known hypersensitivity to zanamivir or the inhalation powder's components, including lactose, which contains milk protein. Rarely, allergic-like reactions, including facial and oropharyngeal edema, bronchospasm, laryngospasm, urticaria, serious skin rashes and anaphylaxis, have been reported. Zanamivir should be discontinued and immediate medical attention sought if these reactions occur.

There have been post-marketing reports (mostly from Japan) of delirium and abnormal behaviour leading to injury in patients with influenza who were receiving neuraminidase inhibitors, including zanamivir. These events were reported primarily among pediatric patients and often had an abrupt onset. As of 25 February, 2008, there has been one Canadian report of a non-serious psychiatric event in a teenager who took Relenza® for an influenza infection and developed nightmares. When considering this information, it is important to remember that high fever or other complications of influenza can affect mental state, which in turn can lead to abnormal behaviour.

The most common adverse events reported in post-exposure prophylaxis studies of zanamivir at doses of 10 mg once daily are headache, fatigue, nausea, cough, muscle pain, fever, chills and sore throat. However there were no differences between zanamivir and placebo in the incidence of these adverse events<sup>(118)</sup>.

## References

1. Shaw MW, Xu X, Li Y et al. *Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons*. *Virology* 2002;(303):1-8.
2. Reyes F, Macey JF, Aziz S et al. *Influenza in Canada: 2005-2006 season*. *CCDR* 2007;33(3):21-33.

La prudence est de mise lorsqu'on administre du zanamivir aux femmes enceintes ou allaitantes, et on ne doit l'administrer que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus ou le nourrisson. Comme le médicament est inhalé, seule une petite quantité est absorbée dans l'ensemble de l'organisme. Il n'existe toutefois aucune étude d'une qualité satisfaisante et bien contrôlée sur l'emploi du zanamivir chez les femmes enceintes ou allaitantes. On ne dispose pas non plus de données suffisantes concernant les effets toxiques possibles sur le fœtus. On ignore par ailleurs si le médicament est excrété dans le lait humain. Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser le zanamivir chez les patients qui présentent une maladie pulmonaire chronique sous-jacente sérieuse ou qui souffrent d'asthme sévère, en raison du risque de bronchospasme grave et d'une diminution de la fonction respiratoire. Si l'on décide de prescrire du zanamivir à ce genre de patient, on ne doit le faire que sous surveillance étroite de la fonction respiratoire. Il faut conseiller aux patients qui prennent des bronchodilatateurs en inhalation de les prendre avant le zanamivir. Le zanamivir est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue au zanamivir ou à un constituant de la poudre d'inhalation, notamment le lactose, qui contient des protéines du lait. De rares réactions de type allergique ont été signalées, notamment les suivantes : œdème facial et oropharyngé, bronchospasme, laryngospasme, urticaire, éruptions cutanées importantes et anaphylaxie. Si ces réactions se manifestent, il faut cesser de prendre le zanamivir et consulter sur-le-champ un médecin.

Des rapports post-commercialisation (surtout au Japon) ont fait état de délire et de comportements anormaux ayant entraîné des lésions chez des patients atteints de la grippe qui avaient pris un inhibiteur de la neuraminidase, dont le zanamivir. Ces événements ont été principalement signalés chez des enfants, et leur apparition était souvent brutale. En date du 25 février 2008, un rapport canadien a signalé un épisode psychiatrique sans gravité chez un adolescent qui avait pris Relenza<sup>MD</sup> pour une infection grippale et qui avait fait des cauchemars. Lorsqu'on analyse ces données, il est important de savoir qu'une fièvre élevée ou d'autres complications de la grippe peuvent altérer l'état mental, ce qui peut entraîner des comportements anormaux.

Les réactions indésirables les plus courantes signalées dans les études sur l'utilisation du zanamivir à titre de prophylaxie post-exposition, à des doses quotidiennes de 10 mg, sont les maux de tête, la fatigue, les nausées, la toux, les douleurs musculaires, la fièvre, les frissons et les maux de gorge. Il n'existe toutefois aucune différence dans la fréquence de ces effets indésirables entre le zanamivir et le placebo<sup>(118)</sup>.

## Références

1. Shaw MW, Xu X, Li Y et coll. *Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons*. *Virology* 2002;(303):1-8.
2. Reyes F, Macey JF, Aziz S et coll. *La grippe au Canada : saison 2005-2006*. *RMTC* 2007;33(3):21-33.



3. Public Health Agency of Canada. *FluWatch*. FluWatch 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index.html>.

4. Public Health Agency of Canada. *Recommendation for use of amantadine for treatment and prevention of influenza*. Public Health Agency of Canada [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2006/20061101-amantadine\\_e.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2006/20061101-amantadine_e.html).

5. World Health Organization. *Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir*. World Health Organization 2008. URL: [http://www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1\\_table/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1_table/en/index.html).

6. The European Centre for Disease Prevention and Control. *Resistance to oseltamivir (Tamiflu) found in some European influenza virus samples*. The European Centre for Disease Prevention and Control 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.ecdc.europa.eu/Health\\_topics/influenza/antivirals.html](http://www.ecdc.europa.eu/Health_topics/influenza/antivirals.html).

7. Centers for Disease Control and Prevention. *Weekly report: influenza summary update, week ending April 12, 2008 - week 15*. Centers for Disease Control and Prevention 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: <http://www.cdc.gov/flu/weekly>.

8. World Health Organization. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008-2009 influenza season*. Wkly Epidemiol Record 2008;83(9):81-7.

9. European Influenza Surveillance Scheme. *Influenza season 2007-2008*. EISS Weekly Electronic Bulletin 2008 [cited 2008 Apr 18] 2008 week 15(282). URL: [http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).

10. World Health Organization. *Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2008\\_03\\_11/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_03_11/en/index.html).

11. World Health Organization. *Updated: WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection, 25 November 2003 – 24 November 2006*. Wkly Epidemiol Record 2007;82(6):41-8.

12. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation. *Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans*. N Engl J Med 2008;358:261-73.

13. World Health Organization. *Avian influenza frequently asked questions*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/avian\\_faqs/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/index.html).

3. Agence de la santé publique du Canada. *Surveillance de l'influenza*. Surveillance de l'influenza 2008 [cité le 18 avril 2008]. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index.html>.

4. Agence de la santé publique du Canada. *Recommandation concernant l'utilisation de l'amantadine pour traiter ou prévenir la grippe*. Agence de la santé publique du Canada [cité le 18 avril 2008]. URL: [http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2006/20061101-amantadine\\_e.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2006/20061101-amantadine_e.html).

5. World Health Organization. *Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir*. World Health Organization 2008. URL: [http://www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1\\_table/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1_table/en/index.html).

6. The European Centre for Disease Prevention and Control. *Resistance to oseltamivir (Tamiflu) found in some European influenza virus samples*. The European Centre for Disease Prevention and Control 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.ecdc.europa.eu/Health\\_topics/influenza/antivirals.html](http://www.ecdc.europa.eu/Health_topics/influenza/antivirals.html).

7. Centers for Disease Control and Prevention. *Weekly report: influenza summary update, week ending April 12, 2008 - week 15*. Centers for Disease Control and Prevention 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: <http://www.cdc.gov/flu/weekly>.

8. World Health Organization. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008-2009 influenza season*. Wkly Epidemiol Record 2008;83(9):81-7.

9. European Influenza Surveillance Scheme. *Influenza season 2007-2008*. EISS Weekly Electronic Bulletin 2008 [cited 2008 Apr 18] 2008 week 15(282). URL: [http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).

10. World Health Organization. *Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2008\\_03\\_11/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_03_11/en/index.html).

11. World Health Organization. *Updated: WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection, 25 November 2003 – 24 November 2006*. Wkly Epidemiol Record 2007;82(6):41-8.

12. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation. *Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans*. N Engl J Med 2008;358:261-73.

13. World Health Organization. *Avian influenza frequently asked questions*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/avian\\_faqs/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/index.html).

14. World Health Organization. *Avian influenza – situation in Thailand*. World Health Organization [cited 2008 Apr 23]. URL: [http://www.who.int/csr/don/2004\\_09\\_28a/en/index.htm](http://www.who.int/csr/don/2004_09_28a/en/index.htm).

15. World Health Organization. *Avian influenza – situation in Indonesia – update 16*. World Health Organization [cited 2008 Apr 23]. URL: [http://www.who.int/csr/don/2006\\_05\\_31/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2006_05_31/en/index.html).

16. Wang H, Feng Z, Shu Y et al. *Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 23]. URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/phase/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html).

17. World Health Organization. *Avian influenza – situation in Pakistan – update 2*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 23]. URL: [http://www.who.int/csr/don/2008\\_04\\_03/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2008_04_03/en/index.html).

18. World Health Organization. *Current WHO phase of pandemic alert*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/phase/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html).

19. Public Health Agency of Canada. *Final report of outcomes from the National Consensus Conference for Vaccine-Preventable Diseases in Canada*. CCDC 2008(34S2):28-32. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/08vol34/34s2/index-eng.php>.

20. Skowronski DM, Tweed SA, De Serres G. *Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: Is it real, or is it relevant?* J Infect Dis 2008;197:490-502.

21. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB et al. *The impact of influenza epidemics on hospitalizations*. J Infect Dis 2000;181:831-37.

22. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. *Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999*. Epidemiol Infect 2007;1-8.

23. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. *Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children*. Pediatr Infect Dis J 2006;25(9):795-800.

24. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P et al. *Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children*. N Engl J Med 2000;342(4):232-39.

25. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C et al. *Vaccines for preventing influenza in healthy children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;2006(1):CD004879.

14. World Health Organization. *Avian influenza – situation in Thailand*. World Health Organization [cited 2008 Apr 23]. URL: [http://www.who.int/csr/don/2004\\_09\\_28a/en/index.htm](http://www.who.int/csr/don/2004_09_28a/en/index.htm).

15. World Health Organization. *Avian influenza – situation in Indonesia – update 16*. World Health Organization [cited 2008 Apr 23]. URL: [http://www.who.int/csr/don/2006\\_05\\_31/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2006_05_31/en/index.html).

16. Wang H, Feng Z, Shu Y et al. *Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 23]. URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/phase/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html).

17. World Health Organization. *Avian influenza – situation in Pakistan – update 2*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 23]. URL: [http://www.who.int/csr/don/2008\\_04\\_03/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2008_04_03/en/index.html).

18. World Health Organization. *Current WHO phase of pandemic alert*. World Health Organization 2008 [cited 2008 Apr 18]. URL: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/phase/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html).

19. Agence de la santé publique du Canada. *Rapport final sur les résultats de la Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination au Canada*. RMTc 2008(34S2):28-32. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/08vol34/34s2/index-eng.php>.

20. Skowronski DM, Tweed SA, De Serres G. *Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: Is it real, or is it relevant?* J Infect Dis 2008;197:490-502.

21. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB et coll. *The impact of influenza epidemics on hospitalizations*. J Infect Dis 2000;181:831-37.

22. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. *Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999*. Epidemiol Infect 2007;1-8.

23. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. *Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children*. Pediatr Infect Dis J 2006;25(9):795-800.

24. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P et coll. *Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children*. N Engl J Med 2000;342(4):232-39.

25. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C et coll. *Vaccines for preventing influenza in healthy children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;2006(1):CD004879.

26. Negri E, Colombo C, Giordano L et al. *Influenza vaccine in healthy children: A meta-analysis*. *Vaccine* 2005;23(22):2851-61.
27. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A et al. *The efficacy of influenza vaccine for healthy children: A meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality*. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(2):97-106.
28. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA et al. *Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: Experience from Canada*. *Vaccine* 2006;24(19):4222-32.
29. Esposito S, Marchisio P, Bosis S et al. *Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years*. *Vaccine* 2006;24(5):629-35.
30. NACI. *Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season*. *CCDR* 2004;30(ACS-3).
31. NACI. *Statement on influenza vaccination for the 2005-2006 season*. *CCDR* 2005;31(ACS-6).
32. NACI. *Statement on influenza vaccination for the 2006-2007 season*. *CCDR* 2006;32(ACS-7).
33. NACI. *Statement on influenza vaccination for the 2007-2008 season*. *CCDR* 2007;33(ACS-7).
34. Black SB, Shinefield HR, France EK et al. *Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants*. *Am J Perinatol* 2004;6:333-39.
35. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. *Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000*. *J Obstet Gynecol Can* 2007;29:622-29.
36. Tuyishime JD, De Wals P, Moutquin JM et al. *Influenza-like illness during pregnancy: Results from a study in the eastern townships, province of Quebec*. *J Obstet Gynecol Can* 2003;25:1020-25.
37. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. *Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women*. *Am J Epidemiol* 1997;148:1094-98.
38. Dodds L, McNeil SA, Fell SB et al. *Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women*. *CMAJ* 2007;176:463-68.
26. Negri E, Colombo C, Giordano L et coll. *Influenza vaccine in healthy children: A meta-analysis*. *Vaccine* 2005;23(22):2851-61.
27. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A et coll. *The efficacy of influenza vaccine for healthy children: A meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality*. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(2):97-106.
28. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA et coll. *Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: Experience from Canada*. *Vaccine* 2006;24(19):4222-32.
29. Esposito S, Marchisio P, Bosis S et coll. *Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years*. *Vaccine* 2006;24(5):629-35.
30. CCNI. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2004-2005 season*. *RMTC* 2004;30(DCC-3).
31. CCNI. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006 season*. *RMTC* 2005;31(DCC-6).
32. CCNI. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2006-2007 season*. *RMTC* 2006;32(DCC-7).
33. CCNI. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2007-2008 season*. *RMTC* 2007;33(DCC-7).
34. Black SB, Shinefield HR, France EK et coll. *Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants*. *Am J Perinatol* 2004;6:333-39.
35. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. *Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000*. *J Obstet Gynecol Can* 2007;29:622-29.
36. Tuyishime JD, De Wals P, Moutquin JM et coll. *Influenza-like illness during pregnancy: Results from a study in the eastern townships, province of Quebec*. *J Obstet Gynecol Can* 2003;25:1020-25.
37. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et coll. *Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women*. *Am J Epidemiol* 1997;148:1094-98.
38. Dodds L, McNeil SA, Fell SB et coll. *Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women*. *CMAJ* 2007;176:463-68.



39. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK et al. *Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season.* Am J Obstet Gynecol 2003;189:1705-12.

40. Ashley J, Smith T, Dunell K. *Deaths in Great Britain associated with the influenza epidemic of 1989/90.* Pop Trends 1991;65:16-20.

41. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF Jr. *Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics.* Public Health Rep 1986;101:205-10.

42. Schoenbaum SC, Weinstein L. *Respiratory infection in pregnancy.* Clin Obstet Gynecol 1979;22:293-300.

43. Widelock D, Csizmas L, Klein S. *Influenza, pregnancy, and fetal outcome.* Public Health Rep 1963;78:1-11.

44. Houseworth J, Langmuir AD. *Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966.* Am J Epidemiol 1974;100:40-48.

45. Hulka JF. *Effectiveness of polyvalent influenza vaccine in pregnancy: Report of a controlled study during an outbreak of Asian influenza.* Obstet Gynecol 1964;23:830-37.

46. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA et al. *Safety of influenza vaccination during pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 2005;192:1098-106.

47. France EK, Smith-Ray R, McClure D et al. *Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants.* Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:1277-83.

48. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR et al. *Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy.* Int J Epidemiol 1973;2:229-35.

49. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Immunizing agents.* In: Kaufman DW, ed. *Birth defects and drugs in pregnancy.* Boston, MA: Littleton Publishing Sciences Group, 1977:314-21.

50. Sumaya CV, Gibbs RS. *Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: Reactogenicity and immunogenicity in mother and infant.* J Infect Dis 1979;140:141-46.

51. England JA, Mbawuike IN, Hammill H et al. *Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants.* J Infect Dis 1993;68:647-56.

39. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK et coll. *Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season.* Am J Obstet Gynecol 2003;189:1705-12.

40. Ashley J, Smith T, Dunell K. *Deaths in Great Britain associated with the influenza epidemic of 1989/90.* Pop Trends 1991;65:16-20.

41. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF Jr. *Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics.* Public Health Rep 1986;101:205-10.

42. Schoenbaum SC, Weinstein L. *Respiratory infection in pregnancy.* Clin Obstet Gynecol 1979;22:293-300.

43. Widelock D, Csizmas L, Klein S. *Influenza, pregnancy, and fetal outcome.* Public Health Rep 1963;78:1-11.

44. Houseworth J, Langmuir AD. *Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966.* Am J Epidemiol 1974;100:40-48.

45. Hulka JF. *Effectiveness of polyvalent influenza vaccine in pregnancy: Report of a controlled study during an outbreak of Asian influenza.* Obstet Gynecol 1964;23:830-37.

46. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA et coll. *Safety of influenza vaccination during pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 2005;192:1098-106.

47. France EK, Smith-Ray R, McClure D et coll. *Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants.* Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:1277-83.

48. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR et coll. *Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy.* Int J Epidemiol 1973;2:229-35.

49. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Immunizing agents.* In: Kaufman DW, ed. *Birth defects and drugs in pregnancy.* Boston, MA: Littleton Publishing Sciences Group, 1977:314-21.

50. Sumaya CV, Gibbs RS. *Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: Reactogenicity and immunogenicity in mother and infant.* J Infect Dis 1979;140:141-46.

51. England JA, Mbawuike IN, Hammill H et coll. *Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants.* J Infect Dis 1993;68:647-56.

52. Deinard AS, Ogburn Jr P. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: Effects on maternal health and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:240-45.

53. Hayward AC, Harling R, Wetten S et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: Cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7581):1241.

54. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175(1):1-6.

55. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA. Influenza vaccination of health-care personnel: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-2):1-16.

56. Carman WF, Elder AG, Wallace LA et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9198):93-97.

57. Saxen H VM. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization in health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(9):779-83.

58. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: A randomized trial. *JAMA* 1999;281(10):908-13.

59. Shugarman LR, Hales C, Setodji CM et al. The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7(9):562-67.

60. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002;185(8):1005-10.

61. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis* 2005;192(8):1318-22.

62. Skowronski DM, Li Y, Tweed A et al. Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. *CMAJ* September 2006, 176(1):47-53.

52. Deinard AS, Ogburn Jr P. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: Effects on maternal health and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:240-45.

53. Hayward AC, Harling R, Wetten S et coll. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: Cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7581):1241.

54. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et coll. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175(1):1-6.

55. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA. Influenza vaccination of health-care personnel: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-2):1-16.

56. Carman WF, Elder AG, Wallace LA et coll. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9198):93-97.

57. Saxen H VM. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization in health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(9):779-83.

58. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: A randomized trial. *JAMA* 1999;281(10):908-13.

59. Shugarman LR, Hales C, Setodji CM et coll. The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7(9):562-67.

60. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J et coll. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002;185(8):1005-10.

61. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C et coll. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis* 2005;192(8):1318-22.

62. Skowronski DM, Li Y, Tweed A et coll. Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. *CMAJ* September 2006, 176(1):47-53.

63. Tweed SA, Skowronski DM, David ST et al. *Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia*. *Emerg Infect Dis*. 2004 Dec; 10(12):2196-9.
64. Department of Health UK. *Flu vaccination for poultry workers*. Department of Health UK 2007 [cited 2007 Jul 3]. URL: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAnd-Guidance/DH\\_063041](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAnd-Guidance/DH_063041).
65. Gray GC, Trampel DW, Roth JA. *Pandemic influenza planning: Shouldn't swine and poultry workers be included?* *Vaccine* 2007;25(22):4376-81.
66. Demicheli V, Rivelli D, Deeks JJ et al. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(3):CD001269.
67. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C et al. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(2):CD001269.
68. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ et al. *The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age*. *Vaccine* 2006;24(7):1035-43.
69. Pochling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. *The underrecognized burden of influenza in young children*. *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40.
70. Smith NM, Bresee JS, Shay DK et al. *Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-10):1-42.
71. Advisory Committee on Immunization Practices. *ACIP recommendations for the prevention and control of influenza*. *MMWR Recomm Rep* (in press 2008).
72. CATMAT. *Statement on travel, influenza, and prevention*. *CCDR* 2005;31(ACS-2):1-8.
73. Langley JM, Faughnan ME. *Prevention of influenza in the general population*. *CMAJ* 2004;171(10):1213-22.
74. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR et al. *Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines*. *N Engl J Med* 2006;355(24):2513-22.
75. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M et al. *Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004*. *Vaccine* 2007;25(1):154-60.
76. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R et al. *Vaccines for preventing influenza in the elderly*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(3):CD004876.
63. Tweed SA, Skowronski DM, David ST et coll. *Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia*. *Emerg Infect Dis*. 2004 Dec; 10(12):2196-9.
64. Department of Health UK. *Flu vaccination for poultry workers*. Department of Health UK 2007 [cited 2007 Jul 3]. URL: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAnd-Guidance/DH\\_063041](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAnd-Guidance/DH_063041).
65. Gray GC, Trampel DW, Roth JA. *Pandemic influenza planning: Shouldn't swine and poultry workers be included?* *Vaccine* 2007;25(22):4376-81.
66. Demicheli V, Rivelli D, Deeks JJ et coll. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(3):CD001269.
67. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C et coll. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(2):CD001269.
68. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ et coll. *The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age*. *Vaccine* 2006;24(7):1035-43.
69. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et coll. *The underrecognized burden of influenza in young children*. *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40.
70. Smith NM, Bresee JS, Shay DK et coll. *Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-10):1-42.
71. Advisory Committee on Immunization Practices. *ACIP recommendations for the prevention and control of influenza*. *MMWR Recomm Rep* (sous presse 2008).
72. CCMTMV. *Déclaration sur les voyages, la grippe et la prévention*. *RMTC* 2005;31(DCC-2):1-8.
73. Langley JM, Faughnan ME. *Prevention of influenza in the general population*. *CMAJ* 2004;171(10):1213-22.
74. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR et coll. *Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines*. *N Engl J Med* 2006;355(24):2513-22.
75. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M et coll. *Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004*. *Vaccine* 2007;25(1):154-60.
76. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R et coll. *Vaccines for preventing influenza in the elderly*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(3):CD004876.



77. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et al. *Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly*. N Engl J Med 2007;357:1373-81.
78. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW et al. *Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2006;2006(1):CD002733.
79. Hak E, Buskens E, van Essen GA et al. *Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: The PRISMA study*. Arch Intern Med 2005;165(3):274-80.
80. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et al. *Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly*. N Engl J Med 2003;348(14):1322-32.
81. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TS, Buskens E et al. *Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients*. Diabetes Care 2006;29(8):1771-76.
82. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ et al. *Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness*. Int J of Epidemiol 2007;36:623-31.
83. Simonsen L. *Commentary: Observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits*. Int J of Epidemiol 2007;36:631-32.
84. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC et al. *Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors*. Int J Epidemiol 2006;35:337-44.
85. Jackson LA, Nelson JC, Berson P et al. *Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors*. Int J Epidemiol 2006;35:345-52.
86. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C et al. *Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy*. Lancet Infect Dis 2007;7:658-66.
87. Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ. *Effectiveness of influenza vaccination [letter]*. N Engl J Med 2007;357:2729-30.
88. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterley S et al. *Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses*. Pediatrics 2005;116(1):153-59.
77. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly*. N Engl J Med 2007;357:1373-81.
78. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW et coll. *Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2006;2006(1):CD002733.
79. Hak E, Buskens E, van Essen GA et coll. *Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: The PRISMA study*. Arch Intern Med 2005;165(3):274-80.
80. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et coll. *Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly*. N Engl J Med 2003;348(14):1322-32.
81. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TS, Buskens E et coll. *Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients*. Diabetes Care 2006;29(8):1771-76.
82. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ et coll. *Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness*. Int J of Epidemiol 2007;36:623-31.
83. Simonsen L. *Commentary: Observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits*. Int J of Epidemiol 2007;36:631-32.
84. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC et coll. *Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors*. Int J Epidemiol 2006;35:337-44.
85. Jackson LA, Nelson JC, Berson P et coll. *Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors*. Int J Epidemiol 2006;35:345-52.
86. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C et coll. *Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy*. Lancet Infect Dis 2007;7:658-66.
87. Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ. *Effectiveness of influenza vaccination [letter]*. N Engl J Med 2007;357:2729-30.
88. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterley S et coll. *Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses*. Pediatrics 2005;116(1):153-59.

89. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J et al. *Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children.* J Infect Dis 2006;194:1032-39.
90. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB. *Vaccine effectiveness against medically-attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004.* Pediatrics 2007;119:587-95.
91. Allison MA, Daley MF, Crane LA et al. *Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season.* J Pediatr 2006;149(6):755-62.
92. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP et al. *A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children.* Pediatrics 2005;115(4):1039-47.
93. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A et al. *Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers.* Pediatrics 2006;118(3):e579-e585.
94. Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y et al. *Influenza vaccine immunogenicity in 6 to 23-month-old children: Are identical antigens necessary for priming?* Pediatrics 2006;118:e570-e578.
95. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et al. *Influenza revaccination of elderly travelers: Antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks.* J Infect Dis 2001;184(2):188-91.
96. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N et al. *Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults.* Vaccine 2005;23(25):3294-300.
97. Aoki FY, Yassi A, Cheang M et al. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers.* CMAJ 1993;149(10):1425-30.
98. NACI. *Statement on thimerosal.* CCDR 2003;29 (ACS-1):1-10.
99. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT et al. *An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines.* Am J Epidemiol 1984;119(6):841-79.
100. Institute of Medicine. *Immunization safety review: Influenza vaccines and neurological complications.* Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies, 2008.
89. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J et coll. *Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children.* J Infect Dis 2006;194:1032-39.
90. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB. *Vaccine effectiveness against medically-attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004.* Pediatrics 2007;119:587-95.
91. Allison MA, Daley MF, Crane LA et coll. *Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season.* J Pediatr 2006;149(6):755-62.
92. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP et coll. *A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children.* Pediatrics 2005;115(4):1039-47.
93. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A et coll. *Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers.* Pediatrics 2006;118(3):e579-e585.
94. Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y et coll. *Influenza vaccine immunogenicity in 6 to 23-month-old children: Are identical antigens necessary for priming?* Pediatrics 2006;118:e570-e578.
95. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et coll. *Influenza revaccination of elderly travelers: Antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks.* J Infect Dis 2001;184(2):188-91.
96. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N et coll. *Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults.* Vaccine 2005;23(25):3294-300.
97. Aoki FY, Yassi A, Cheang M et coll. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers.* CMAJ 1993;149(10):1425-30.
98. CCNI. *Déclaration sur le thimérosal.* RMTC 2003;29 (DCC-1):1-10.
99. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT et coll. *An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines.* Am J Epidemiol 1984;119(6):841-79.
100. Institute of Medicine. *Immunization safety review: Influenza vaccines and neurological complications.* Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies, 2008.

101. McLean M, Duclos P, Jacob P et al. *Incidence of Guillain-Barre syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases.* Epidemiology 1994;5(4):443-48.
102. Hughes RA, Cornblath DR. *Guillain-Barre syndrome.* Lancet 2005;366(9497):1653-66.
103. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. *The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines.* N Engl J Med 1998;339(25):1797-802.
104. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J et al. *Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: A population-based study.* Arch Intern Med 2006;166(20):2217-21.
105. NACI. *Supplementary statement for the 2002-2003 influenza season: Update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination.* CDR 2002;28 (ACS-6):1-8.
106. Skowronski DM, Strauss B, Kendall P et al. *Low risk of recurrence of oculorespiratory syndrome following influenza revaccination.* CMAJ 2002;167(853):858.
107. De Serres G, Skowronski DM, Guay M et al. *Recurrence risk of oculorespiratory syndrome after influenza vaccination: Randomized controlled trial of previously affected persons.* Arch Intern Med 2004;164(20):2266-72.
108. NACI. *Canadian immunization guide, 7th ed.* Public Works and Government Services Canada, 2006.
109. Statistics Canada. *Canadian Community Health Survey - Cycle 3.1* (this data release covers all data collected from January to December 2005). 2007 [cited 2007 Jul 3]. URL: <http://www.statcan.ca/cgi-bin/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&S DDS=3226&lang=en&db=IMDB&dbg=f&adm=8&dis=2>.
110. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et al. *Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing?* CMAJ 2001;164(10):1413-19.
111. McArthur MA, Simor AE, Campbell B et al. *Influenza and pneumococcal vaccination and tuberculin skin testing programs in long-term care facilities: Where do we stand?* Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16(1):18-24.
112. Russell ML. *Influenza vaccination in long-term care facilities.* CMAJ 2001;165(10):1299.
113. Elder A, O'Donnell B, McCruden E et al. *Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: Results of serum testing and questionnaire.* BMJ 1996;313:1241-42.
101. McLean M, Duclos P, Jacob P et al. *Incidence of Guillain-Barre syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases.* Epidemiology 1994;5(4):443-48.
102. Hughes RA, Cornblath DR. *Guillain-Barre syndrome.* Lancet 2005;366(9497):1653-66.
103. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et coll. *The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines.* N Engl J Med 1998;339(25):1797-802.
104. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J et coll. *Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: A population-based study.* Arch Intern Med 2006;166(20):2217-21.
105. CCNI. *Déclaration supplémentaire pour la saison grippale 2002-2003: le point sur le syndrome oculo-respiratoire associé au vaccin antigrippal.* RMTC 2002;28(DCC-6):1-8.
106. Skowronski DM, Strauss B, Kendall P et coll. *Low risk of recurrence of oculorespiratory syndrome following influenza revaccination.* CMAJ 2002;167(853):858.
107. De Serres G, Skowronski DM, Guay M et coll. *Recurrence risk of oculorespiratory syndrome after influenza vaccination: Randomized controlled trial of previously affected persons.* Arch Intern Med 2004;164(20):2266-72.
108. CCNI. *Guide canadien d'immunisation, 7<sup>e</sup> éd.* Travaux publics du Canada, 2006.
109. Statistics Canada. *Canadian Community Health Survey - Cycle 3.1* (this data release covers all data collected from January to December 2005). 2007 [cited 2007 Jul 3]. URL: <http://www.statcan.ca/cgi-bin/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&S DDS=3226&lang=en&db=IMDB&dbg=f&adm=8&dis=2>.
110. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et coll. *Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing?* CMAJ 2001;164(10):1413-19.
111. McArthur MA, Simor AE, Campbell B et coll. *Influenza and pneumococcal vaccination and tuberculin skin testing programs in long-term care facilities: Where do we stand?* Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16(1):18-24.
112. Russell ML. *Influenza vaccination in long-term care facilities.* CMAJ 2001;165(10):1299.
113. Elder A, O'Donnell B, McCruden E et coll. *Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: Results of serum testing and questionnaire.* BMJ 1996;313:1241-42.



114. Saxen H, Virtanen M. *Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers.* *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(9):779-83.

115. Lester RT, McGeer A, Tomlinson G et al. *Use of, effectiveness of and attitudes regarding influenza vaccine among housestaff.* *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:839-44.

116. Allen UD, Aoki F, Stiver HG et al. *The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners.* *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006; 17:273-79.

117. *Tamiflu product monograph.* 2008. URL: <http://cpe0013211b4c6d-cm0014c88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/dpdonline/displayInfo.do?drugCode=Bu0t42pnyOU%3D>.

118. *Relenza product monograph.* 2008. URL: <http://cpe0013211b4c6d-cm0014c88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/dpdonline/searchRequest.do>.

119. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C et al. *Management of influenza in households: A prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis.* *J Infect Dis* 2004;189(3):440-49.

120. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial.* *JAMA* 2001;285(6):748-54.

121. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. *Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families.* Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(18):1282-89.

122. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ et al. *Zanamivir prophylaxis: An effective strategy for the prevention of influenza type A and B in households.* *J Infect Dis* 2002;186:1582-88.

123. LaForce C, Man CY, Henderson FW et al. *Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: A 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Clin Ther* 2007;29(8):1579-90.

124. Monto AS, Robinson PD, Herlocher ML et al. *Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: A randomized controlled trial.* *JAMA* 1999;282:31-35.

125. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D et al. *Inhaled zanamivir versus rimantadine for the control of influenza in a highly vaccinated long-term care population.* *J Am Med Directors Assoc* 2005;6(6):359-66.

114. Saxen H, Virtanen M. *Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers.* *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(9):779-83.

115. Lester RT, McGeer A, Tomlinson G et coll. *Use of, effectiveness of and attitudes regarding influenza vaccine among housestaff.* *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:839-44.

116. Allen UD, Aoki F, Stiver HG et coll. *The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners.* *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:273-79.

117. *Tamiflu product monograph.* 2008. URL: <http://cpe0013211b4c6d-cm0014c88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/dpdonline/displayInfo.do?drugCode=Bu0t42pnyOU%3D>.

118. *Relenza product monograph.* 2008. URL: <http://cpe0013211b4c6d-cm0014c88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/dpdonline/searchRequest.do>.

119. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C et coll. *Management of influenza in households: A prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis.* *J Infect Dis* 2004;189(3):440-49.

120. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et coll. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial.* *JAMA* 2001;285(6):748-54.

121. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et coll. *Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families.* Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(18):1282-89.

122. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ et coll. *Zanamivir prophylaxis: An effective strategy for the prevention of influenza type A and B in households.* *J Infect Dis* 2002;186:1582-88.

123. LaForce C, Man CY, Henderson FW et coll. *Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: A 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Clin Ther* 2007;29(8):1579-90.

124. Monto AS, Robinson PD, Herlocher ML et coll. *Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: A randomized controlled trial.* *JAMA* 1999;282:31-35.

125. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D et coll. *Inhaled zanamivir versus rimantadine for the control of influenza in a highly vaccinated long-term care population.* *J Am Med Directors Assoc* 2005;6(6):359-66.

126. Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA et al. *Inhaled zanamivir versus placebo for the prevention of influenza outbreaks in an unvaccinated long-term care population.* J Am Med Directors Assoc 2005;6(6):367-74.

127. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M et al. *Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors.* JAMA 2007;297(13):1435-42.

128. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et al. *Clinical signs and symptoms predicting influenza infection.* Arch Intern Med 2000;160(21):3243-47.

129. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. *Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition.* Clin Infect Dis 2000;31(5):1166-69.

130. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza.* N Engl J Med 1999;341:1346.

131. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. *Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population.* J Am Geriatr Soc 2001;49:1025-31.

132. Chik KW, Li CK, Chan PKS et al. *Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: Prospective observational study.* Hong Kong Med J 2004;10:103-6.

133. Shi D, Yang J, Yang D et al. *Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel.* J Pharmacol Exp Ther 2006;319(3):1477-84.

126. Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA et coll. *Inhaled zanamivir versus placebo for the prevention of influenza outbreaks in an unvaccinated long-term care population.* J Am Med Directors Assoc 2005;6(6):367-74.

127. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M et coll. *Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors.* JAMA 2007;297(13):1435-42.

128. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et coll. *Clinical signs and symptoms predicting influenza infection.* Arch Intern Med 2000;160(21):3243-47.

129. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. *Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition.* Clin Infect Dis 2000;31(5):1166-69.

130. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et coll. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza.* N Engl J Med 1999;341:1346.

131. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et coll. *Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population.* J Am Geriatr Soc 2001;49:1025-31.

132. Chik KW, Li CK, Chan PKS et coll. *Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: Prospective observational study.* Hong Kong Med J 2004;10:103-6.

133. Shi D, Yang J, Yang D et coll. *Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel.* J Pharmacol Exp Ther 2006;319(3):1477-84.

**Members:** Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Virani (Executive Secretary), Dr. S. Dobson, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Kellner, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M.-N. Primeau, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. B. Tan

**Liaison Representatives:** Dr. B. Bell (Center for Disease Control and Prevention), Dr. P. Orr (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada), Ms. K. Pielak (Canadian Nursing Coalition for Immunization), Dr. S. Rechner (College of Family Physicians of Canada), Dr. M. Salvadori (Canadian Pediatric Society), Dr. D. Scheifele (Canadian Association for Immunization Research and Evaluation)

**Ex-Officio Representatives:** Ms. M. Farhang-Mehr, Dr. S. Desai, Dr. B. Law (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Major P. Laforce (Department of National Defence), Dr. R. Ramsingh (First National and Inuit Health Branch – Office of Community Medicine), Dr. H. Rode (Biologics and Genetic Therapies Directorate)

†This statement was prepared and approved by NACI with contribution from Samina Aziz and Francesca Reyes.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Submissions to the CCDR should be sent electronically to:  
Nicole Beaudon  
A/Managing Editor  
(613) 957-0841  
Nicole\_beaudon@phac-aspc.gc.ca

This publication can be accessed via Internet using a Web browser at:  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmhc/>>

(On-line) ISSN 1481-8531  
©Minister of Health 2008

**Membres :** Dr<sup>re</sup> J. Langley (présidente), Dr<sup>re</sup> B. Warshawsky (vice-présidente), Dr<sup>re</sup> S. Virani (secrétaire administrative), Dr<sup>re</sup> S. Dobson, M. A. Hanrahan, Dr<sup>re</sup> J. Kellner, Dr<sup>re</sup> K. Laupland, Dr<sup>re</sup> A. McGeer, Dr<sup>re</sup> S. McNeil, Dr<sup>re</sup> M.-N. Primeau, Dr<sup>re</sup> B. Seifert, Dr<sup>re</sup> D. Skowronski, Dr<sup>re</sup> B. Tan

**Représentants de liaison :** Dr<sup>re</sup> B. Bell (Center for Disease Control and Prevention), Dr<sup>re</sup> P. Orr (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), M<sup>me</sup> K. Pielak (Coalition canadienne pour la sensibilisation et la promotion de la vaccination), Dr<sup>re</sup> S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Dr<sup>re</sup> M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), Dr<sup>re</sup> D. Scheifele (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation)

**Membres d'office :** M<sup>me</sup> M. Farhang-Mehr, Dr<sup>re</sup> S. Desai, Dr<sup>re</sup> B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Major P. Laforce (Ministère de la défense nationale), Dr<sup>re</sup> R. Ramsingh (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits – Bureau de la médecine communautaire), Dr<sup>re</sup> H. Rode (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques)

†La présente déclaration a été rédigée et approuvée par le CCNI avec la contribution de Samina Aziz et Francesca Reyes.

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires; mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix), la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Veuillez envoyer vos articles pour le RMTC électroniquement à:  
Nicole Beaudon  
Éditrice en chef intérimaire  
(613) 957-0841  
Nicole\_beaudon@phac-aspc.gc.ca

On peut avoir accès à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à:  
<<http://phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmhc/>>

(En direct) ISSN 1481-8531  
©Ministre de la Santé 2008